

Klinisch - pathologische Untersuchungen
über das Prostatakarzinom

von
Walter Fuchs
aus
Augsburg

1980 #370



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546209_0014

Aus der Abteilung für Klinische Pathologie

(Prof. Dr. med. P. Hermanek)

der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik

(Direktor: Prof. Dr. med. F. Gall)

und der Urologischen Klinik

(Direktor: Prof. Dr. med. A. Sigel)

der Universität Erlangen-Nürnberg

Klinisch - pathologische Untersuchungen über das Prostatakarzinom

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Walter Fuchs

aus

Augsburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. P. Hermanek

Korreferent: Prof. Dr. A. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.1980

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I) Einleitung	1
II) Literaturübersicht über Malignitätsgrad und klinisches Stadium beim Prostatakarzinom	3
1. Malignitätsgrad	3
a) Möglichkeiten einer morphologischen Klassifikation des Prostatakarzinoms	3
b) Die wichtigsten Systeme der histologischen Malignitätsgradbestimmung im einzelnen	7
c) Häufigkeit der einzelnen Malignitätsgrade	13
d) Malignitätsgrad und Überlebensrate	18
2. Klinisches und histopathologisches Stadium beim Prostatakarzinom, TNM - Klassifikation	34
a) Verschiedene Systeme der klinischen Stadieneinteilung	34

b)	TNM - Klassifikation	39
c)	Klinisch - histopathologische oder rein histopathologische Stadieneinteilung	43
d)	Häufigkeit der einzelnen klinischen Stadien	44
e)	Klinisches Stadium und Überlebensrate	48
3.	Kombination von Malignitätsgrad und klinischem Stadium zur prognostischen Beurteilung	63
4.	Zusammenhang von Malignitätsgrad und klinischem Stadium	65
III)	Krankengut und Methoden	77
1.	Krankengut der Urologischen Universitäts- klinik Erlangen	77
2.	Methoden	79
a)	Gesichtspunkte der Auswertung	79
b)	Dokumentationsbogen	80

c)	Erläuterungen zum Dokumentationsbogen	83
d)	Erläuterungen zur statistischen Auswertung	87
IV)	Ergebnisse	88
1.	Altersverteilung am Stichtag	88
2.	Verteilung der Patienten nach dem Jahr des Stichtages unter Berücksichtigung der nach Vorsorgeuntersuchung überwiesenen Patienten	90
3.	Verteilung der klinischen Stadien am Stichtag	92
4.	Werte von Prostataphosphatase und saurer Phosphatase und ihre Beziehung zu klinischem Stadium und Malignitätsgrad	95
5.	Lokalisation von Fernmetastasen	99
6.	Szintigraphie	101
7.	Ausscheidungsurographie	101

8.	Häufigkeit und Treffsicherheit der morphologisch - diagnostischen Methoden	103
9.	Verteilung der Malignitätsgrade	106
10.	Beziehung zwischen Malignitätsgrad und Alter der Patienten	108
11.	Beziehung zwischen klinischem Stadium und Alter der Patienten	110
12.	Beziehung zwischen Malignitätsgrad und klinischem Stadium	113
13.	Zusammenfassung von Malignitätsgrad und klinischem Stadium zu einer "Prognostischen Kategorie"	119
14.	Patienten mit parallel zum Prostatakarzinom vorhandenen weiteren Tumoren	122
15.	Therapeutische Maßnahmen	122
16.	Erfahrungen mit radikaler Prostatektomie	125

17.	Änderung des histologischen Malignitäts- grades im Krankheitsverlauf	128
18.	Endergebnisse	131
a)	Überlebensraten für das gesamte Krankengut	132
b)	Überlebensraten für die einzelnen klinischen Stadien	133
c)	Überlebensraten für die einzelnen Malignitätsgrade	135
d)	Überlebensraten für die prognostischen Kategorien	137
e)	Überlebensraten und Therapie	140
V)	Zusammenfassung	144
VI)	Literaturverzeichnis	147

I) Einleitung

Wie bei prinzipiell allen Tumoren, so wird auch beim Prostatakarzinom das weitere Schicksal des Patienten nach der Diagnose der Erkrankung im wesentlichen von zwei klinisch relevanten Faktoren bestimmt, nämlich

1. von der Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose, die bestimmt ist durch
 - a) dessen lokales Wachstum
 - b) dessen lymphogene Metastasierung
 - c) das Auftreten von Fernmetastasen;
2. von der Morphologie des Tumors, die zu einer histologischen und auch zytologischen Klassifikation des Prostatakarzinoms in verschiedene Malignitätsgrade geführt hat.

Für die Kennzeichnung der Tumorausbreitung hat sich die Zusammenfassung in Form verschiedener klinischer Stadien eingebürgert. Hinsichtlich der histologischen Malignitätsgradbestimmung sind die Ansichten noch recht diskrepant.

Die vorliegende Arbeit hat, neben der Untersuchung einer Reihe klinischer Aspekte des Prostatakarzinoms, vor allem das Ziel, die Bedeutung der Faktoren Morphologie und Tumorausbreitung, insbesondere im Hinblick auf die Prognose des am Prostatakarzinom erkrankten Patienten, sowie die Korrelation beider Faktoren am eigenen Krankengut zu untersuchen.

Vorangestellt wird eine Übersicht über das einschlägige Schrifttum.

II) Literaturübersicht über Malignitätsgrad und klinisches

Stadium beim Prostatakarzinom

1. Malignitätsgrad

a) Möglichkeiten einer morphologischen Klassifikation des

Prostatakarzinoms

Die zahlreichen, in der Literatur beschriebenen Versuche einer morphologischen Klassifikation des Prostatakarzinoms haben neben einer rein beschreibenden Differenzierung zu einer Einteilung in verschiedene Systeme von Malignitätsgraden geführt, die sich sowohl hinsichtlich der Anzahl der Malignitätsgrade als auch hinsichtlich der Kriterien für die Zuordnung eines Karzinoms zu einem bestimmten Malignitätsgrad unterscheiden. Dies sowohl in Bezug darauf, ob die Malignitätsgrade histologisch oder zytologisch bestimmt wurden, bzw. inwieweit bei den histologischen Klassifikationen zytologische Gesichtspunkte eine Rolle spielten, als auch in Bezug auf die Einschätzung eines Karzinoms bei Vorkommen verschiedener Malignitätsgrade in demselben Tumor.

ESPOSTI 1971 (31) unterscheidet drei Hauptrichtungen nach denen in der Literatur eine histologische Klassifikation des Prostatakarzinoms unternommen wurde.

Danach unternahm die erste Gruppe von Autoren den Versuch das Prostatakarzinom aufgrund der Epithelmorphologie und der Beziehung des Epithels zum Bindegewebe zu klassifizieren (tubulär, tubulo-alveolär, medullär, cribriform, szirrhös, anaplastisch u. a.). Nach ESPOSTI wird der Wert dieser Einteilungen durch zwei Faktoren eingeschränkt:

1. durch die anscheinend fehlende signifikante Korrelation von histologischem Typ einerseits und Therapieerfolg und Überlebenszeit andererseits;
2. dadurch, daß durch die hohe Variabilität der histologischen Struktur umfangreiche histologische Untersuchungen erforderlich werden und Schwierigkeiten bei der Einstufung entstehen. (GAYNOR 1938 (43), FOOT et al 1950 (40), STARKLINT 1950 (90), EDWARDS et al 1953 (26), FERGUSSON und FRANKS 1953 (35), von ALBERTINI 1955 (2), MÖBIUS et al 1961 (69), McNEAL 1965 (64), ANDERSSON 1966 (4), DHOM 1974 (24)).

Zur zweiten Gruppe rechnet ESPOSTI jene Autoren, die zwar eine histologische Malignitätsgradbestimmung vornahmen, dabei das Hauptgewicht aber auf zytologische Details legten. Dies sind jene Autoren, die nach den von BRODERS 1922 (13) vorgeschlagenen

Kriterien vorgingen (KÄHLER 1939 (55), THOMPSON 1942 (92), GREENE und SIMON 1955 (46), POOL und THOMPSON 1956 (78), EMMETT et al 1960 (28), CULP 1968 (21)).

Bei der dritten Gruppe von Autoren wurde eine Klassifikation des Prostatakarcinoms sowohl aufgrund der Zytologie als auch aufgrund des Wachstumsmusters des Karcinoms vorgenommen (MUIR 1934 (73), EVANS et al 1942 (32), SHELLEY et al 1958 (88), BAUER et al 1960 (10), GLEASON 1966 (44), MELICOW 1966 (66), JEWETT et al 1968 (53), UTZ und FARROW 1969 (95), MOSTOFI 1970 (71) und 1975 (72), MCCULLOUGH et al 1974 (61), EPSTEIN und FATTI 1976 (29)).

Schließlich wurde auch ein rein zytologisches Grading an Ausstrichen von Feinnadelbiopsien versucht (ALBERS et al 1949 (1), MASON 1966 (60), ANDERSSON et al 1967 (3), EKMAN et al 1967 (27), ESPOSTI 1967 (30) und 1971 (31), FAUL 1973 (33)).

Da das Prostatakarcinom in verschiedenen Abschnitten oft verschiedene Grade von Differenzierung zeigt (UTZ und FARROW 1969 (95), MOSTOFI 1970 (71)), stellt sich für jene Autoren, die für die Malignitätsgradbestimmung das Wachstumsmuster des Tumors berücksichtigen, die Frage, welche Bedeutung sie den verschiedenen differenzierten Anteilen innerhalb desselben Tumors für den Malignitätsgrad zumessen. Meist wurde dabei in den beschriebenen

Systemen der Tumor jenem Malignitätsgrad zugeordnet, der seinem am wenigsten differenzierten Anteil entsprach. EVANS et al 1942 (32) richteten sich nach dem vorherrschenden Typ der histologischen Struktur. GLEASON 1966 (44) unterschied bei einem uneinheitlichen Tumor zwei Malignitätsgrade, die dem primären und dem sekundären Muster im Präparat entsprachen. DHOM 1974 (24) beschrieb in seinem histologischen Befund die verschiedenen Strukturtypen im einzelnen.

Unabhängig von den genannten Unterschieden der einzelnen Systeme von Malignitätsgraden können diese auch formal nach der Anzahl der verwendeten Malignitätsgrade unterschieden werden.

Klassifikationen nach zwei Malignitätsgraden finden sich bei VICKERY und KERR 1963 (97), SCOTT et al 1969 (86), DEES 1970 (23), KHALIFA und JARMAN 1976 (57). Diese Autoren unterschieden gut und schlecht differenzierte Karzinome bzw. hohen und niedrigen Malignitätsgrad.

Systeme mit drei Malignitätsgraden unterscheiden zwischen gut (hoch), mäßig (mittel, durchschnittlich) und schlecht (niedrig) differenzierten (anaplastischen) Karzinomen. Diesen begegnet man am häufigsten: MUIR 1934 (73), EVANS et al 1942 (32), FERGUSSON und FRANKS 1953 (35), BAUER et al 1960 (10), MELICOW 1966 (66), EKMAN et al 1967 (27), JEWETT et al 1968 (53), SCOTT und BOYD 1969 (87), ESPOSTI 1971 (31), MCCULLOUGH et al 1974 (61), MOSTOFI 1975 (72), EPSTEIN und FATTI 1976 (29) sowie die

TNM-Klassifikation für Urologische Tumoren (UICC 1974 (94)). Systeme mit vier Malignitätsgraden finden sich bei YOUNG und DAVIS 1926 (100), KAHLER 1939 (55), TURNER und BELT 1957 (93), AUERBACH (SHELLEY et al) 1958 (88), UTZ und FARROW 1969 (95), BELT und SCHROEDER 1972 (11), SCHOONEES et al 1972 (84), CULP und MEYER 1973 (22) sowie DUBE 1973 (25).

Ein System mit fünf Malignitätsgraden stammt von GLEASON 1966 (44).

b) Die wichtigsten Systeme der histologischen Malignitätsgradbestimmung im einzelnen

Der erste Versuch einer histologischen Klassifikation des Prostatakarzinoms nach seinem Differenzierungsgrad stammt anscheinend von YOUNG und DAVIS aus dem Jahre 1926 (100), zit. nach MOSTOFI 1975 (72). Diese Autoren unterschieden je nach intra- bzw. extraazinärer Wachstumsform des Tumors, Form der Lumenbildung und der Azini bzw. Anordnung der Tumorzellen sowie nach der Beschaffenheit des Stromas vier Gruppen des Karzinoms.

MUIR 1934 (73) teilte die Tumoren nach ihrer Tendenz, die prostatichen Tubuli nachzubilden, unter Beachtung von Einzelzelle und Mitosefiguren, in drei Gruppen: Tumoren mit hohem Differenzierungsgrad, Tumoren mit undifferenziertem Wachstum

und Tumoren, die als Grenzfälle bewertet wurden.

KAHLER 1939 (55) verwendete als erster das von BRODERS 1922 (13) vorgeschlagene System zur Klassifikation von Epitheliomen der Urogenitalorgane auch für das Prostatakarzinom. BRODERS 1925 (14), zit. nach SHELLEY et al 1958 (88), ging von der Annahme aus, daß der Prozentsatz der undifferenzierten Zellen das maligne Potential des Tumors bestimmt und gründete sein System auf das Verhältnis undifferenzierter zu differenzierter Zellen. BRODERS 1922 (13) bezeichnete als Grad 1 Epitheliome, die etwa zu drei Vierteln differenziertes Epithel aufweisen, als Grad 2 solche, bei denen differenziertes und undifferenziertes Epithel etwa gleich häufig ist, als Grad 3 solche, bei denen das undifferenzierte Epithel etwa drei Viertel und das differenzierte Epithel etwa ein Viertel des Tumors ausmacht, als Grad 4 solche Tumoren, bei denen keine Tendenz der zellulären Differenzierung erkennbar ist. Nach diesem System arbeiteten im Anschluß an KAHLER THOMPSON 1942 (92), GREENE und SIMON 1955 (46), POOL und THOMPSON 1956 (78), EMMETT et al 1960 (28) sowie CULP 1968 (21).

EVANS et al 1942 (32) berücksichtigten für ihr System von vier Malignitätsgraden acht Hauptpunkte: 1. azinäre Struktur, 2. Zellstruktur, 3. Dichte des Zytoplasmas, 4. Kerncharakteristika, 5. Vorhandensein von Nukleolen, 6. Mitosefiguren, 7. Fibrosierung, 8. Entzündung. Für jeden dieser acht Hauptpunkte nahmen sie eine

Unterteilung in vier Malignitätsgrade vor, z.B. für Punkt 1
(azinäre Struktur):

Grad 1: große, gefaltete Azini oder Azini mit papillärem intra-
azinösem Wachstum;

Grad 2: kleinere, einfache Azini mit deutlichem Lumen;

Grad 3: sehr kleine oder inkomplette Azini, die normalerweise
nur eine Andeutung des Lumens aufweisen;

Grad 4: Fehlen einer azinären Struktur.

Für die Punkte azinäre Struktur, Zellstruktur und Kerncharakteristika fand sich eine sehr ähnliche Verteilung auf die vier Malignitätsgrade. Dieses System benutzte auch STRAHAN 1963 (91).

AUERBACH (SHELLEY et al) 1958 (88) ging von der These aus, daß ein bösartiger Tumor nicht nur eine geringere Anzahl differenzierter Zellen zeigt, sondern auch sein histologisches Muster verändert und daß dieses Muster eine bessere Basis für die Klassifikation bildet. So wurde ein System von vier Klassen ausgearbeitet. Es wurden sowohl die Einzelzelle nach Gestalt, Beschaffenheit von Zytoplasma, Kern und Nukleolus, Kern-Plasma Relation, Kernanfärbbarkeit, Mitosenhäufigkeit als auch Anordnung und Dichte der Epithelzellen, Größe und Einheitlichkeit der Drüsen, Ausrichtung der Zellen, Vorkommen solider Formationen, Invasion in das umgebende Stroma, Beschaffenheit der Drüsenlumina, Tendenz der Drüsenzellen zur papillären Anordnung, Atrophie des umgebenden Gewebes, Eindringen der Tumorzellen in Lymphspalten und

Einwachsen in vorbestehende prostatistische Gänge bewertet. Das System von AUERBACH wurde auch von WIEDERANDERS et al 1963 (99) und KIRCHHEIM et al 1966 (58) benutzt.

Das System von GLEASON 1966 (44) berücksichtigt stärker das allgemeine histologische Muster als zytologische Kriterien. Es soll eine bessere Differenzierung der Tumortypen am besser differenzierten Ende der Skala erlauben, wo die größten Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit auftreten und in das die sehr gut differenzierten Adenokarzinome bei Zufallsbefunden fallen. Zu den vier Gruppen der sehr gut, gut, mäßig und wenig differenzierten Karzinome kommt noch eine kleine Gruppe hellzelliger Tumoren, die zwar als besonderer histologischer Typ aus der Reihe herausfallen, aber aufgrund der Überlebenszeiten an die vierte Stelle eingeordnet wurden. Kriterien für die Einordnung der Tumoren waren Differenzierungsgrad, Enge, Dichte, Ein- oder Mehrschichtigkeit der Drüsenepithelien, Begrenzung und Anordnung der Drüsen, Ersatz, Penetration oder Umwachsung normalen prostatistischen Gewebes sowie Zellgröße, Beschaffenheit von Kern und Zytoplasma und Anzahl von Mitosen. Da die meisten Tumoren nach GLEASON mehr als ein histologisches Muster zeigen, wurde ein primäres, vorherrschendes Wachstumsmuster von einem sekundären, meist malignerem unterschieden. Dieses System findet sich auch bei CORRIERE et al 1970 (20).

In dem System von MOSTOFI (BYAR und MOSTOFI 1969 (15), MOSTOFI 1975 (72)) wurden Grad der Differenzierung und der Anaplasie des Tumors miteinander kombiniert, wobei sich der Begriff der Differenzierung allein auf die Fähigkeit des Tumors zur Drüsenbildung bezieht, der Begriff der Anaplasie allein auf die Variation der Kerne nach Größe, Form, Farbe und Chromatinverteilung:

Grad 1: gut differenzierte Drüsen mit Kernen, welche geringe Anaplasie zeigen;

Grad 2: Drüsenbildung, wobei die Kerne aber mittelmäßige Anaplasie zeigen;

Grad 3: Drüsen mit auffallender Kernanaplasie oder Tumoren, die keine Drüsen bilden (undifferenziert).

Dieses System wurde auch von MCLAUGHLIN et al 1976 (63) benutzt.

UTZ und FARROW 1969 (95) beschrieben ihr Klassifikationssystem folgendermaßen:

Grad 1: gut abgegrenzter Tumor mit minimalen invasiven Zügen, Azini abnorm klein, gerundet, gut geformt und dicht gelagert, Zellen kubisch, mit vergrößerten, dunklen Kernen und überdeutlichen Nukleolen, Mitosen nicht häufig;

Grad 2 + 3: Azini zunehmend kleiner, weniger regelmäßig, Zellen zunehmend kleiner, Kerne dunkler und unregelmäßiger;

Grad 4: vollständiges Fehlen eines erkennbaren azinären Musters,

Tumor auffallend invasiv und aus soliden Zellmassen zusammengesetzt, mit sehr unregelmäßigen, dunklen Kernen und wenig sichtbarem Zytoplasma, Mitosen sind zahlreich. Nach diesem System arbeiteten auch HANASH et al 1972 (47) sowie ROUS und MALLOUH 1972 (83).

MCCULLOUGH et al 1974 (61) gaben folgendes System an:

- gut differenziert: Tumoren aus umschriebenen Ansammlungen von Azini, dicht gelagert, dazwischenliegendes Stroma fehlt in unterschiedlichem Ausmaß, dos-à-dos-Lagerung der Azini, die gewöhnlich kleiner als normal sind und manchmal unregelmäßige Konfiguration zeigen (verminderte Lumina, cribriforme Muster), während ihre einzelnen Zellen nur selten maligne aussehen;
- mäßig differenziert: schlecht abgegrenzte Tumoren, Infiltration des fibromuskulären Stroma durch isolierte Azini oder Azini in breiten Fronten, Drüsenausbildung manchmal rudimentär, häufig zytologische Anaplasie;
- schlecht differenziert: keine Ausformung von Azini, oft Invasion durch isolierte Tumorzellen oder schmale Stränge.

Die TNM-Klassifikation für Urologische Tumoren (UICC 1974 (94)) schlägt eine Malignitätsgradeinteilung der Prostatakarzinome vor,

ohne diese näher zu definieren. Es wird unterschieden:

G X: Malignitätsgrad nicht bestimmbar;

G 0: gutartige Veränderung;

G 1: geringgradige Malignität;

G 2: mittelgradige Malignität;

G 3: hochgradige Malignität.

c) Häufigkeit der einzelnen Malignitätsgrade

Die Häufigkeit der einzelnen Malignitätsgrade innerhalb verschiedener beschriebener Patientenkollektive ist aus den Tabellen 1 bis 3 zu ersehen.

Tab. 1 Häufigkeit der einzelnen Malignitätsgrade, Systeme mit fünf Malignitätsgraden

Untersuchungsgut	Autor	n	Malignitätsgrad				
			1	2	3	4	5
allgemeines Patienten- gut (d.h. Biopsien, TUR und Radikaloperation)	BAILLAR et al 1966 (5) a) primäres Muster b) sekundäres Muster	270					
			11 %	33 %	45 %	4 %	7 %
allgemeines Patienten- gut und Autopsie	CORRIERE et al 1970 (20)	241	3 %	21 %	56 %	7 %	12 %
			5 %	20 %	60 %	10 %	5 %

Tab. 2 Häufigkeit der einzelnen Malignitätsgrade, Systeme mit vier Malignitätsgraden

Untersuchungs- gut	Autor	n	Malignitätsgrad			
			1	2	3	4
allgemeines Patientengut	EVANS et al 1942 (32)	100	2 %	18 %	62 %	18 %
	EMMETT et al 1960 (28)	892	20 %	/	/	/
	WIEDERANDERS et al 1963 (99)	171	24 %	42 %	20 %	13 %
	HANASH et al 1972 (47)	195	50 %		50 %	
	ROUS und MALLOUH 1972 (83)	66	23 %	47 %	26 %	5 %
	SCHOONEES et al 1972 (84)	248	21 %	55 %	22 %	2 %
	MURPHY et al 1975 (74)	235	18 %	45 %	35 %	3 %

Tab. 2 (Forts.) Häufigkeit der einzelnen Malignitätsgrade, Systeme mit vier Malignitätsgraden

Untersuchungs- gut	Autor	n	Malignitätsgrad			
			1	2	3	4
TUR	THOMPSON 1942 (92)	881	13 %	31 %	36 %	20 %
	POOL und THOMPSON 1956 (78)	1494	20 %	33 %	31 %	17 %
Biopsie	SHELLEY et al 1958 (88)	83	33 %	42 %	23 %	2 %
Autopsie	KAHLER 1939 (55)	189	19 %	50 %	28 %	4 %
	MURPHY et al 1975 (74)	74	76 %		24 %	

Tab. 3 Häufigkeit der einzelnen Malignitätsgrade, Systeme mit drei Malignitätsgraden

Untersuchungs- gut	Autor	n	Malignitätsgrad		
			1	2	3
allgemeines Patientengut	EPSTEIN und FATTI 1976 (29)	167	35 %	37 %	28 %
Patienten unter 56 J.	SILBER und MC GAVRAN 1971 (89)	65	12 %	29 %	58 %
Biopsie und TUR	ESPOSTI 1971 (31)	36	14 %	44 %	42 %
allgemeines Patientengut und Autopsie	MUIR 1934 (73)	48	25 %	50 %	25 %
	FERGUSON und FRANKS 1953 (35)	33	36 %	61 %	3 %
	EKMAN et al 1967 (27)	34	18 %	41 %	41 %
	MCCULLOUGH et al 1974 (61)	61	10 %	33 %	57 %
allgemeines Patientengut und Autopsie, unter 50 J.	BYAR und MOSTOFI 1969 (15)	51	14 %	39 %	47 %

Bei nahezu allen Systemen der Malignitätsgradbestimmung und Untersuchungen, soweit sie kein altersmäßig selektiertes Patientengut zur Grundlage haben, ist der mittlere Malignitätsgrad am häufigsten. Darüber hinausgehende Vergleiche sind wegen der verschiedenen Bestimmungskriterien und Anzahl von Malignitätsgraden sowie der verschiedenen Methoden der Materialgewinnung, der unterschiedlichen Patientenkollektive und Patientenzahlen nicht möglich.

d) Malignitätsgrad und Überlebensrate

In den Tabellen 4 bis 11 sind Literaturangaben über die Bedeutung des Malignitätsgrades für Überlebensrate bzw. Überlebenszeit zusammengestellt.

Tab. 4 Malignitätsgrad und 5-Jahre-Überlebensrate

a) Systeme mit fünf Malignitätsgraden

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
allgemeines Patientengut	verschiedene Therapie	CORRIERE et al 1970 (20)	10	1 : 50 %
			39	2 : 54 %
			134	3 : 37 %
			24	4 : 29 %
			11	5 : 18 %

b) Systeme mit vier Malignitätsgraden

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
allgemeines Patientengut	verschiedene Therapie	WIEDERANDERS et al 1963 (99)	41	1 : 77 %
			72	2 : 29 %
			35	3 : 9 %
			23	4 : 0 %
	konservativ	THOMPSON 1942 (92)	326	insgesamt : 14 %
			24	1 : 61 %
			92	2 : 23 %
			146	3 : 8 %
			67	4 : 0 %

Tab. 4 (Forts.) Malignitätsgrad und 5-Jahre-Überlebensrate

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
allgemeines Patientengut	konservativ	POOL und THOMPSON 1956 (78)	1469 284 478 457 250	insgesamt : 29 % 1 : 60 % 2 : 34 % 3 : 16 % 4 : 6 %
		EMMETT et al 1960 (28)	178	insgesamt 1 : 62 %
	konservativ, teilw. Bestrahlung	EVANS et al 1942 (32)	100 20 62 18	insgesamt : 38 % 1 + 2 : 55 % 3 : 42 % 4 : 6 %
klinisch manifestes Karzinom	keine Therapie bzw. nur TUR	HANASH et al 1972 (47)	59 59 27	1 + 2 : 20 % 3 : 19 % 4 : 4 %
incidental carcinoma	keine Therapie bzw. nur TUR	HANASH et al 1972 (47)	21 18 11	1 : 100 % 2 : 89 % 3 + 4 : 55 %

Tab. 4 (Forts.) Malignitätsgrad und 5-Jahre-Überlebensrate

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
Frühfälle	radikale PE	BELT und SCHROEDER 1972 (11)	225 185	1 + 2 : 73 % 3 + 4 : 63 %
sekundär in prostatistischen Gängen wachsende Tumoren	konservativ	DUBE et al 1973 (25)	1 13 13 0	1 : 1/1 2 : 31 % 3 : 23 % 4 : -

Tab. 4 (Forts.) Malignitätsgrad und 5-Jahre-Überlebensrate

c) Systeme mit drei Malignitätsgraden

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
allgemeines Patientengut	konservativ	EPSTEIN und FATTI 1976 (29)	50 56 40	1 : 44 % 2 : 34 % 3 : 20 %
Patienten unter 50 J.	verschiedene Therapie	BYAR und MOSTOFI 1969 (15)	34 7 18 9	insgesamt : 86 % 1 : ca 100 % 2 : ca 80 % 3 : ca 45 %
incidental carcinoma nach Prostatektomie	keine oder konservative Therapie oder Bestrahlung	BAUER et al 1960 (10)	52 28 24	insgesamt : 54 % gut diff. : 75 % mäßig oder schlecht diff. : 33 %

Tab. 4 (Forts.) Malignitätsgrad und 5-Jahre-Überlebensrate

d) Systeme mit zwei Malignitätsgraden

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
Frühfälle	radikale PE	VICKERY und KERR 1963 (97)	187	insgesamt : 71 %
			136	gut diff. : 79 %
			51	schlecht diff. : 49 %
incidental carcinoma	konservativ	KHALIFA und JARMAN 1976 (57)	44	gut diff. : 77 %
			4	schlecht diff. : 50 %

Tab. 5 Malignitätsgrad und 7-Jahre-Überlebensrate

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
Patienten unter 50 J.	verschiedene Therapie	BYAR und MOSTOFI 1969 (15)	34	insgesamt : 60 %
			7	1 : ca 80 %
			18	2 : ca 70 %
			9	3 : ca 20 %

Tab. 6 Malignitätsgrad und 10-Jahre-Überlebensrate

a) Systeme mit vier Malignitätsgraden

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
allgemeines Patientengut	konservativ	POOL und THOMPSON 1956 (78)	284 478 457 250	1 : 40 % 2 : 10 % 3 : 3 % 4 : 0 %
		EMMETT et al 1960 (28)	178	insgesamt 1 : 42 %
klinisch manifestes Karzinom	keine Therapie bzw. nur TUR	HANASH et al 1972 (47)	59	1 + 2 : 8 %
			59	3 : 0 %
			27	4 : 0 %
incidental carcinoma	keine Therapie bzw. nur TUR	HANASH et al 1972 (47)	21	1 : 71 %
			18	2 : 39 %
			11	3 + 4 : 36 %
Frühfälle	radikale PE	CULP 1968 (21)	66 21 41	insgesamt : 71 % 1 : 90 % 2 : 61 %
		BELT und SCHROEDER 1972 (11)	225 185	1 + 2 : 53 % 3 + 4 : 37 %

Tab. 6 (Forts.) Malignitätsgrad und 10-Jahre-Überlebensrate

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
Frühfälle	radikale PE	CULP und MEYER 1973 (22)	83 29 75 10 1	insgesamt : 72 % 1 : 83 % 2 : 69 % 3 : 70 % 4 : 0

b) Systeme mit drei Malignitätsgraden

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
fortge- schrittenes Karzinom	radikale PE und Hormon- therapie	SCOTT und BOYD 1969 (87)	33 14 12 5 2	insgesamt : 60 % 1 : 57 % 2 : 67 % 1 + 2 : 80 % 3 : 0
incidental carcinoma nach Prostatektomie	keine oder konservative Therapie oder Bestrahlung	BAUER et al 1960 (10)	24 17 7	insgesamt : 37 % gut diff. : 47 % mäßig oder schlecht diff. : 14 %

Tab. 6 (Forts.) Malignitätsgrad und 10-Jahre-Überlebensrate

c) Systeme mit zwei Malignitätsgraden

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
Frühfälle	radikale PE	VICKERY und KERR 1963 (97)	148 104 44	insgesamt : 39 % gut diff. : 50 % schlecht diff. : 14 %
incidental carcinoma	konservativ	KHALIFA und JARMAN 1976 (57)	44 4	gut diff. : 39 % schlecht diff. : 25 %

Tab. 7 Malignitätsgrad und 15-Jahre-Überlebensrate

a) Systeme mit vier Malignitätsgraden

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
klinisch manifestes Karzinom	keine Therapie bzw. nur TUR	HANASH et al 1972 (47)	59	1 + 2 : 2 %
			59	3 : 0 %
			27	4 : 0 %
incidental carcinoma	keine Therapie bzw. nur TUR	HANASH et al 1972 (47)	21	1 : 29 %
			18	2 : 28 %
			11	3 + 4 : 0 %
Frühfälle	radikale PE	BELT und SCHROEDER 1972 (11)	225	1 + 2 : 29 %
			185	3 + 4 : 14 %

b) Systeme mit drei Malignitätsgraden

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
fortge- schrittenes Karzinom	radikale PE und Hormon- therapie	SCOTT und BOYD 1969 (87)	31	insgesamt : 29 %
			14	1 : 36 %
			11	2 : 18 %
			4	1 + 2 : 50 %
			2	3 : 0

Tab. 7 (Forts.) Malignitätsgrad und 15-Jahre-Überlebensrate

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
Frühfälle	radikale PE	JEWETT et al 1968 (53)	32	1 : 28 %
			56	2 : 32 %
			4	3 : 0 %

Tab. 8 Malignitätsgrad und 20-Jahre-Überlebensrate

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
Frühfälle	radikale PE	BELT und SCHROEDER 1972 (11)	225	1 + 2 : 18 %
			185	3 + 4 : 14 %

Tab. 9 Malignitätsgrad und 30-Monate-Überlebensrate

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebensrate
allgemeines Patientengut	keine Angabe	MELLINGER et al 1967 (68) a) primäres Muster		
			16	1 : 94 %
			57	2 : 82 %
			71	3 : 76 %
			6	4 : 67 %
			12	5 : 25 %
		b) sekun- däres Muster	4	1 : 100 %
			36	2 : 92 %
			89	3 : 73 %
			12	4 : 75 %
			21	5 : 57 %

Tab. 10 Malignitätsgrad und durchschnittliche Überlebenszeit
(in Jahren)

a) Systeme mit vier Malignitätsgraden

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebenszeit
allgemeines Patientengut	verschiedene Therapie	SHELLEY et al 1958 (88)	5	1 : 3 J.
			12	2 : 2,8 J.
			15	3 : 1,9 J.
			2	4 : 0,3 J.
	konservativ	SCHOONEES et al 1972 (84)	52	1 : 3,2 J.
			137	2 : 2,5 J.
			54	3 : 2,7 J.
			5	4 : 1,8 J.
		MURPHY et al 1975 (74)	27	1 : 2,9 J.
			83	2 : 3,4 J.
			71	3 : 2,7 J.
			5	4 : 1,6 J.

Tab. 10 (Forts.) Malignitätsgrad und durchschnittliche Überlebenszeit (in Jahren)

b) Systeme mit drei Malignitätsgraden

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Überlebenszeit
keine Angabe, Material durch Autopsie	keine Angabe	MUIR 1934 (73)	4 14 6	1 : 1,5 J. 2 : 1,2 J. 3 : 0,7 J.

Tab. 11 Malignitätsgrad und Todesfälle pro Patientenjahr

Patientengut	Therapie	Autor	n	Malignitätsgrad und Todesfälle pro Patientenjahr
allgemeines Patientengut	verschiedene Therapie	GLEASON et al 1974 (45) a) primäres Muster	1032	insgesamt
				1 : 0,09
				2 : 0,1
				3 : 0,15
				4 : 0,16
				5 : 0,3
		b) sekun- däres Muster		1 : 0,15
				2 : 0,09
				3 : 0,15
				4 : 0,2
				5 : 0,21
		c) primäres + sekun- däres Muster		2 : 0,2
				3 : 0,1
				4 : 0,12
				5 : 0,1
				6 : 0,15
				7 : 0,2
				8 : 0,22
				9 : 0,22
				10 : 0,37

Die Tabellen 4 bis 11 zeigen für fast alle angeführten Untersuchungen ein Absinken der Überlebensraten bzw. der durchschnittlichen Überlebenszeit mit ansteigendem Malignitätsgrad, wobei wohl je nach System der Malignitätsgradbestimmung, Patientengut, klinischem Stadium des Karzinoms und Therapie gewisse quantitative Unterschiede bestehen.

Unterscheidet man nach dem System von GLEASON ein primäres und ein sekundäres Muster, scheint das primäre Muster prägnantere prognostische Aussagen zu geben, zumindest soweit nach 30-Monate-Überlebensrate und Todeshäufigkeit pro Patientenjahr beurteilbar.

2. Klinisches und histopathologisches Stadium beim Prostatakarzinom,

TNM - Klassifikation

a) Verschiedene Systeme der klinischen Stadieneinteilung

Bis heute ist kein allgemein gültiges System der Stadieneinteilung beim Prostatakarzinom in Gebrauch. Im allgemeinen haben sich aber Einteilungen durchgesetzt, die von den erstmals von WHITMORE 1956 (98) und von FLOCKS 1963 (36) und 1969 (38) formulierten Systemen ausgehen. Eine Reihe von Autoren haben ähnliche Systeme formuliert bzw. die Systeme von WHITMORE und FLOCKS variiert.

Die Stadieneinteilung von WHITMORE 1956 (98) unterscheidet vier Stadien:

Stadium I : klinisch latent, mikroskopisch entdeckt, keine Symptome oder Anzeichen, unvermutet;

Stadium II : klinisch manifest, keine Symptome, bei digital-
rektaler Prüfung mehr oder weniger umschriebenes
Gebiet einer Verhärtung, offensichtlich innerhalb
der Prostatakapsel, kein Anzeichen für Metastasen;

Stadium III : klinisch manifest, lokal fortgeschritten ohne An-
zeichen für Fernmetastasen, lokale Symptome des

Tumors in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden, digital-
rektale Prüfung ergibt verschiedene Grade der Ver-
härtung von Prostata, Samenblasen und Blasenboden,
kein Anzeichen für Metastasen;

Stadium IV : klinisch manifestes fortgeschrittenes Karzinom mit
Anzeichen für Fernmetastasen.

WHITMORE wies darauf hin, daß diese Einteilung willkürlich ist, da
der Tumorprozess ein dynamischer Vorgang ist, daß diese Einteilung
eher eine klinische als eine pathologische ist und das pathologische
Stadium der Krankheit vom klinischen Stadium sehr verschieden sein
kann.

FLOCKS 1963 (36) teilte das Prostatakarzinom in folgende Stadien ein:

Stadium 1 : Tumor völlig auf die Prostata beschränkt;

Stadium 2 : Tumor lokal über die Prostata hinaus bis zu Kapsel,
Blasenboden oder Samenblasen ausgedehnt;

Stadium 3 : Tumor lokal über die Prostata hinaus ausgedehnt, Ein-
beziehung von Beckenlymphknoten;

Stadium 4 : Tumor lokal über die Prostata hinaus ausgedehnt und
allgemein disseminiert.

Die für deutsche Urologen im allgemeinen heute gültige Einteilung
der klinischen Stadien scheint die von NAGEL 1975 (75) in Anlehnung
an FLOCKS formulierte zu sein :

Stadium A : charakteristisches Merkmal ist der isolierte steinharte Knoten von etwa 0,5 bis 1 cm Durchmesser im palpablen Anteil der Prostata;

Stadium B : in diesem Stadium ist das Karzinom auf die Drüse beschränkt und hat die Kapsel noch nicht durchbrochen; der laterale Sulkus ist beidseits erhalten, und eine Invasion in die Samenblase ist nicht tastbar;

Stadium C : die Ausbreitung des Karzinoms über die Kapsel hinaus ist palpatorisch eindeutig;

Stadium D : lokal ist der Tumor in Nachbarorgane eingebrochen, bzw. es sind eindeutig Fernmetastasen (Knochen u.a.) nachzuweisen, unabhängig von der Tumorgröße.

Dieser Einteilung kann nach DHOM 1974 (24) ein Stadium 0 vorangestellt werden, in das die nach MOSTOFI 1970 (71) klinisch stummen sog. incidental carcinomas eingeordnet werden.

Tabelle 12 vergleicht die Einteilungen von WHITMORE 1956 (98) und FLOCKS 1963 (36) sowie 1969 (38) mit der heute bei deutschen Urologen gebräuchlichen Einteilung; dabei sind auch die Modifikationen von KAUFMAN und SCHULTZ 1962 (56), PROUT 1973 (79), MCLAUGHLIN et al 1976 (63) und RESNICK 1976 (82) mit angeführt.

Tab. 12 Vergleich verschiedener Systeme der klinischen Stadienbestimmung

Definition	WHITMORE 1956 (98)	FLOCKS 1963 (36)	FLOCKS 1969 (38)	deutsche Urologen 1)	KAUFMAN u. SCHULTZ 1962 (56)	PROUT 1973 (79)	MCLAUGHLIN et al 1976 (63)	RESNICK 1976 (82)
Incidental	I	/	0	0	/	A	A	A
klinisch manifest, auf Prostata be- schränkt, Kapsel nicht über- schritten	II	1	1	isolierter Knoten 0,5-1cm ø A	diskreter Knoten im Zentrum A	B	kleiner 2 cm ø über 2 cm ø isolierter Knoten B ₁	kleiner 2 cm ø über 2 cm ø isolierter Knoten B ₁
				weiter fortge- schritten B	Knoten bis zum Rand oder mehr als 1/2 Lappen B		B ₂	B ₂
Kapsel über- schritten	III	ohne Lymphknoten- metastasen				ohne Invasion von Nachbarorganen 2)		
		2	2	C	C	C	C	C
		mit Lymphknoten- metastasen				mit Invasion von Nachbarorganen 2)		
Fern- metastasen	IV	3	3			C ₁	D ₁	
		4		D	D	D	D ₂	D

1) NAGEL 1975 (75), DHOM 1974 (24) 2) zu Nachbarorganen zählen nicht Samenblasen, Blasenhals und peri-
prostatisches Binde- und Fettgewebe

Die von PARRY und DAWSON 1969 (77) (zit. nach HUDSON und HOWLAND 1972 (49)), HANASH et al 1972 (47) und von FLOCKS 1973 (39) angegebenen Stadieneinteilungen entsprechen im wesentlichen der Stadieneinteilung von WHITMORE.

Andere Autoren wie MOSTOFI 1970 (71), BYAR und MOSTOFI 1972 (16), PROUT 1973 (79), GLEASON et al 1974 (45), MCLAUGHLIN et al 1976 (63) und DEL REGATO 1976 (81) bezogen in ihr System der klinischen Stadienbestimmung die Werte der sauren Phosphatase mit ein.

GLEASON et al gaben folgendes Schema an:

Stadium	rektaler Befund	saure (Serum) Prostata- Phosphatase (King - Armstrong Einheiten)	Fern- metastasen
I	kein palpabler Tumor	kleiner oder gleich 1,0	0
II	lokalisierter Knoten	kleiner oder gleich 1,0	0
III	lokale Aus- breitung außer- halb der Prostata	kleiner oder gleich 1,0	0
IV	beliebige Befunde	größer 1,0 oder	+

Dieses System erscheint deshalb nicht unbedenklich, weil das Auftreten von Fernmetastasen durchaus nicht immer mit einer Erhöhung des Wertes der sauren Prostataphosphatase einhergehen muß (MOSTOFI 1970 (71), FAUL 1976 (34), MELLIN 1976 (67)).

b) TNM - Klassifikation

Von der UICC wurde 1974 (94) eine TNM - Klassifikation auch für das Prostatakarzinom vorgeschlagen. Dabei wird zwischen einer T-, N- und M- Kategorie unterschieden. Zusätzlich wird eine P-Klassifikation (histopathologisch bestimmte Tumorausdehnung) und eine G-Klassifikation (histopathologisches Grading) vorgeschlagen.

T-Kategorie (Tumor, Primärtumor)

T X: Minimalerfordernisse (klinische Untersuchung und Urographie) zur Bestimmung des Ausmaßes des Primärtumors können nicht erfüllt werden.

T 0: Kein tastbarer Tumor (diese Kategorie schließt solche Fälle ein, bei denen ein Karzinom zufällig in einer Operations- oder Biopsieprobe gefunden wurde). Diesen Fällen sollten entsprechende P-, N- oder M-Kategorien beigelegt werden.

T 1: Intrakapsulärer Tumor, umgeben von normal getasteter Drüse.

T 2: Tumor auf die Drüse beschränkt, glatte Knoten verformen die Kontur, aber seitliche Sulzi und Samenblasen sind nicht befallen.

T 3: Der Tumor dehnt sich über die Kapsel hinaus aus, mit oder ohne Befall der seitlichen Sulzi und/oder der Samenblasen.

T 4: Fixierter Tumor oder Tumor mit Invasion benachbarter Strukturen.

Das Symbol (m) sollte den entsprechenden T-Kategorien beigelegt werden, um multiple Tumoren anzuzeigen, z.B. T 2 (m).

N-Kategorie (regionale und juxtaregionale Lymphknoten (nodes))

Unter regionalen Lymphknoten werden die Beckenlymphknoten unterhalb der Aufteilung der Arteria iliaca communis verstanden.

Juxtaregionale Lymphknoten sind die Leistenknoten, die Lymphknoten an der Arteria iliaca communis und die paraaortalen Lymphknoten.

N X: Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionalen Lymphknoten (klinische Untersuchung, Lymphographie und/oder Urographie) nicht erfüllt.

N 0: Kein Nachweis eines Befalls der regionalen Lymphknoten.

N 1: Befall eines einzelnen regionalen Lymphknotens.

N 2: Befall multipler regionaler Lymphknoten.

N 3: Auf der Beckenwand fixierter Tumor mit freiem Raum zwischen ihm und dem Primärtumor.

N 4: Befall juxtaregionaler Lymphknoten.

Weitere Informationen über die histologische Beurteilung der regionalen Lymphknoten können der klinischen N-Kategorie angefügt werden: N- (minus) ohne histologischen Nachweis von Metastasen oder N+ (plus) für Lymphknoten mit mikroskopischem Nachweis von Metastasen, z.B. N 0- oder N 1+.

M-Kategorie (Fernmetastasen, metastases)

M X: Minimalerfordernisse zur Bestimmung des Vorhandenseins von Fernmetastasen (klinische Untersuchung, Thorax-Röntgen, Skelettstatus, mehrfache Bestimmung der sauren Phosphatase, bei Vorhandensein von juxta regionalen Lymphknotenmetastasen auch Skalenuslymphknotenbiopsie) nicht erfüllt.

M 0: Kein Nachweis von Fernmetastasen.

M 1: Fernmetastasen vorhanden.

M 1a: Nachweis okkultter Metastasen durch biochemische und/oder andere Tests.

M 1b: Einzelmetastase in einem einzelnen Organ.

M 1c: Multiple Metastasen in einem einzelnen Organ.

M 1d: Metastasen in verschiedenen Organen.

Die Lokalisation der Metastasen soll spezifiziert werden. Lymphknoten außerhalb der regionalen und juxta regionalen sowie Knochen werden als einzelne Organe der Fernmetastasierung angesehen.

P-Kategorie (histopathologische Kategorien, histopathological)

Die Bestimmung der P-Kategorie stützt sich auf Material aus Biopsie, transurethraler Resektion, Enukleation oder totaler Prostatektomie, die jeweilige Herkunft ist zu vermerken.

P X: Das Ausmaß des Befalls kann nicht beurteilt werden.

P 0: Kein Tumor bei der Untersuchung.

P 1: Fokales (einzelnes oder multiples) Karzinom.

P 2: Diffuses Karzinom mit oder ohne Ausdehnung auf die Kapsel.

P 3: Karzinom mit Penetration durch die Kapsel und/oder Ausdehnung auf die Samenblasen.

P 4: Ausdehnung auf benachbarte Organe.

Das Symbol (m) kann der entsprechenden P-Kategorie zugefügt werden, um multiple Tumoren anzuzeigen, z.B. P 2 (m).

G-Kategorie (histopathologisches Grading)

G X: Grad kann nicht bestimmt werden.

G 0: Kein Nachweis von Anaplasie (gutartiger Tumor).

G 1: Niedriger Malignitätsgrad.

G 2: Mittlerer Malignitätsgrad.

G 3: Hoher Malignitätsgrad.

Eine Einteilung in Stadien wird von der UICC zur Zeit noch nicht empfohlen.

Nach MELLIN 1976 (67) ist die Klassifikation des Prostatakarzinoms nach dem TNM-System im allgemeinen nicht (noch nicht?) üblich.

c) Klinisch - histopathologische oder rein histopathologische
Stadieneinteilung

In einigen klinischen Stadieneinteilungen werden auch histologische Parameter mit einbezogen, so in der Unterteilung von HUDSON et al 1952 (50) bzw. HUDSON 1957 (51) die histologisch an Biopsiematerial nachgewiesene perineurale Invasion oder bei MCCULLOUGH et al 1974 (61) die histologisch bestimmte Tumorgroße (kleiner oder größer als 3 Gesichtsfelder bei stärkerer Vergrößerung) und das geschätzte Tumorgewicht (größer oder kleiner als 70 g).

Von VICKERY und KERR 1963 (97) stammt eine rein histopathologische Stadieneinteilung:

- I: mikroskopisch (okkult) oder Knoten unter 1 cm
- II: histologisch auf die Prostata beschränkt
- III: histologisch Infiltration der Samenblasen
- IV: histologisch Blasenhalbsbefall.

d) Häufigkeit der einzelnen klinischen Stadien

Eine Übersicht über die Häufigkeit der einzelnen klinischen Stadien innerhalb der verschiedenen beschriebenen Patientenskollektive gibt Tabelle 13.

Tab. 13 Häufigkeit der einzelnen klinischen Stadien, unterteilt nach Stadien von WHITMORE
(berücksichtigt sind nur Autoren mit n größer oder gleich 100)

Patientengut	Autor	n	klinisches Stadium			
			1	2	3	4
allgemeines Patientengut	BAILLAR et al 1966 (5)	270	8 %	3 %		36 %
	VACURG 1968 (96)	3099	9 %	11 %	53 %	36 %
	CORRIERE et al 1970 (20)	400	4 %	46 %	44 %	31 %
	GLEASON et al 1974 (45)	1032	6 %	8 %	19 %	37 %
	MURPHY et al 1975 (74)	344	9 %	11 %	49 %	46 %
	1950-59				34 %	
	1960-69	426	4 %	20 %	36 %	40 %
	Summe	5571	8 %	13 %	42 %	36 %
	DHOM 1974 (24)	1920	8 %	51 %	32 %	10 %
	a) bei Erstuntersuchung		4 %	29 %	49 %	18 %
vorbehandelt	b) mit Vorbefunden					
	GREENE und SIMON 1955 (46)	2090	4 %	/	/	/
	KAUFMAN und SCHULTZ 1962 (56)	313	/	22 %	57 %	21 %
	WIEDERANDERS et al 1963 (99)	171	/	/	/	29 %
	FLOCKS 1965 (37)	4009	/	2 %	78 %	20 %
	ESPOSTI 1971 (31)	469	/	29 %	58 %	14 %

Tab. 13 (Forts.) Häufigkeit der einzelnen klinischen Stadien, unterteilt nach Stadien von WHITMORE

Patientengut	Autor	n	Klinisches Stadium			
			1	2	3	4
nur bestrahlte Patienten	CARLTON et al 1972 (17)	225	3 %	32 %	27 %	38 %
Patienten mit radikaler Prostataktomie (klinisch vorw. Frühfälle)	VICKERY und KERR 1963 (97)	187	68 %		32 %	/
	BYAR et al 1972 (16)	208	25 %	54 %	17 %	3 %
	JEWETT et al 1972 (54)	103	83 %		17 %	
	Summe	498	76 %		24 %	
lokalisiertes Karzinom	MCGOWAN 1977 (62)	107	20 %	68 %	12 %	/
Autopsie	MURPHY et al 1975 (74) 1950 - 59 1960 - 69	56	25 %	5 %	21 %	48 %
		74	42 %	38 %	12 %	8 %

Ein direkter Vergleich der Häufigkeiten der einzelnen klinischen Stadien in den verschiedenen beschriebenen Patientenkollektiven ist nur mit Einschränkung möglich, da auch bei jenen Untersuchungen, die ein allgemeines Patientengut zur Grundlage haben, etwa durch verbesserte Früherkennung oder verbesserte Identifizierung metastasierender Tumoren eine Selektion bzw. eine Verschiebung zugunsten verschiedener Stadien stattgefunden haben kann. Bei Patienten mit Vorbefunden verschieben sich die Zahlen nach den fortgeschrittenen Stadien hin (DHOM 1974 (24)), wie umgekehrt bei Autopsiebefunden niedrige Stadien häufiger sind.

Patienten mit "incidental carcinoma" werden in den beschriebenen allgemeinen Patientenkollektiven in einer Häufigkeit von 4 bis 9 Prozent beobachtet.

Große Schwankungen ergeben sich in der Häufigkeit von Patienten mit lokalisierten Tumorknoten. Besonderes Gewicht kommt dabei der Untersuchung von JEWETT et al 1968 (53) zu, die unter 3711 Patienten in 8 % einen Tumorknoten von etwa 1 cm Durchmesser fanden. Im Hinblick auf die Verlässlichkeit der Abschätzung der Größe eines Knotens sei auf die Untersuchung von CULP 1968 (21) hingewiesen. 123 Patienten mit einem nach dem Tastbefund unter 1,5 cm messenden Knoten wurden radikal prostatektomiert. Am Operationspräparat war der Knoten nur in 32 % unter 1,5 cm, jedoch in 24 % etwa 2 cm, in 36 % war eine diffuse Tumordurch-

setzung, in 8 % Samenblasenmitbefall zu verzeichnen.

Für Tumoren mit extraprostatitischer Ausdehnung findet sich im Schrifttum für ein allgemeines Patientengut eine Häufigkeit zwischen 19 und 78 %. Fernmetastasen wurden im allgemeinen Patientengut in 10 bis 46 % beobachtet.

e) Klinisches Stadium und Überlebensrate

Eine diesbezügliche Übersicht zeigen die Tabellen 14 bis 19.

Tab. 14 30-Monate-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium			
		1	2	3	4
verschiedene Therapie	BAILLARD et al 1966 (5)	84 % (n=19)	100 % (n=7)	84 % (n=83)	57 % (n=53)

Tab. 15 5-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium				sog. Früh- karzinom
		1	2	3	4	
radikale PE	JEWETT 1954 (52)	/	61 % (n= 79)	/	/	48 % (n=127)
	TURNER u. BELT 1957 (93)	46 % (n= 52)	55 % (n= 76)	47 % (n= 38)	/	/
	PUNTENNEY u. LAMSON 1961 (80)	/	/	/	/	61 % (n= 23)
	VICKERY u. KERR 1963 (97)	/	75 % (n=105)	/	/	71 % (n=187)
	BERLIN et al 1968 (12)	/	82 % (n=116)	70 % (n= 27)	/	79 % (n=143)
	VACURG 1968 (96)	64 % (n=288)	62 % (n=346)	/	/	/
	CORRIERE et al 1970 (20)	/	/	/	/	53 % (n=125)
	DEES 1970 (23)	/	77 % (n= 96) (Knoten bis 1,5 cm)	/	/	/
	KOPECKY et al 1970 (59)	/	/	/	/	73 % (n= 30)
	BELT u. SCHROEDER 1972 (11)	/	78 % (n=185)	63 % (n=225)	/	/
	BYAR et al 1972 (16)	/	74 % (n=175)	65 % (n= 32)	/	/
	HUDSON u. HOWLAND 1972 (49)	88 % (n= 8)	94 % (n= 18)	36 % (n= 28)	19 % (n= 16)	/
	GLEASON et al 1974 (45)	69 % (n= 66)	79 % (n= 83)	/	/	/

Tab. 15 (Forts.) 5-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium				sog. Früh- karzinom
		1	2	3	4	
radikale PE	SCHROEDER u. BELT 1975 (85)	/	76 % (n=132)	64 % (n=213)	/	/
radikale PE + Dissektion + 198 <u>Au</u> ; wie oben aber ohne Dissektion	FLOCKS 1973 (39)	/	/	74 % (n= 69)	/	/
Strahlen- therapie	MCGOWAN 1977 (62)	/	/	61 % (n=244)	/	/
		88 % (n= 21)	kleiner als die Hälfte: 90 % (n= 43) größer als die Hälfte: 66 % (n= 30)	39 % (n= 13)	/	/

Tab. 15 (Forts.) 5-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium				sog. Früh- karzinom
		1	2	3	4	
konser- vativ (Hormon- therapie)	NESBIT u. BAUM 1950 (76)	/		34 % (n=324)	17 % (n=263)	/
	BARNES 1953 (6)	/	53 % (n= 31)	/	/	/
	GANEW 1955 (42)	/	46 % (n=127)		12 % (n= 60)	/
	GREENE u. SIMON 1955 (46)	71 % (n= 82)	/	/	/	/
	BAUER et al 1960 (10)	54 % (n= 55)	/	/	/	/
	EMMETT et al 1960 (28)	70 % (n=112)	46 % (n=521)		15 % (n=371)	/
	ZIESCHE 1966 (101)	/	28 % (n= 60)		8 % (n= 36)	/
	COOK u. WATSON 1968 (18)	/	35 % (n= 20)	/	/	/
	VACURG 1968 (96)	/	/	49 % (n=1362)	24 % (n=1103)	/
	CORRIERE et al 1970 (20)	/	/	36 % (n= 72)	20 % (n=122)	/
	GLEASON et al 1974 (45)	/	/	52 % (n=504)	25 % (n=379)	/
	KHALIFA u. JARMAN 1976 (57)	75 % (n= 48)	/	/	/	/

Tab. 15 (Forts.) 5-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium				sog. Früh- karzinom
		1	2	3	4	
keine Therapie (bzw. nur TUR)	CORRIERE et al 1970 (20)	67 % (n= 12)	/	/	/	/
	HANASH et al 1972 (47)	86 % (n= 50)	19 % (n=129)	/	0 % (n= 16)	/
ver- schiedene Therapie	SILBER u. MCGAVRAN 1971 (89) (Patienten unter 56 J.)	/	77 % (n= 28)	24 % (n= 37)		/
	DUBE et al 1973 (25)	/	/	/	20 % (n= 25)	/
	CORREA et al 1974 (19)	58 % (n= 36)	/	/	/	/

Tab. 16 10-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium				sog. Früh- karzinom
		1	2	3	4	
radikale PE	JEWETT 1954 (52)	/	37 % (n= 79)	13 % (n= 48)	/	25 % (n=127)
	TURNER u. BELT 1957 (93)	22 % (n= 52)	34 % (n= 35)	25 % (n= 24)	/	/
	VICKERY u. KERR 1963 (97)	/	48 % (n= 85)	/	/	39 % (n=148)
	BERLIN et al 1968 (12)	/	57 % (n=116)	30 % (n= 27)	/	52 % (n=143)
	CULP 1968 (21)	/	/	/	/	75 % (n=123); 0,5 - 1,5 cm: 95 % (n= 22); über 1,5 cm: 54 % (n= 37)
	DEES 1970 (23)	/	60 % (n= 58) (Knoten bis 1,5 cm)	/	/	/
	KOECKY et al 1970 (59)	/	/	/	/	50 % (n= 6)
	BELT u. SCHROEDER 1972 (11)	/	55 % (n=185)	37 % (n=225)	/	/

Tab. 16 (Forts.) 10-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	1	2	3	4	sog. Früh- karzinom
radikale PE	CULP u. MEYER 1973 (22)	/	/	/	/	1 cm: 90 % (n= 20) 1,5 cm: 76 % (n= 21) 2 cm: 67 % (n= 27) diffus wachsend: 63 % (n= 35)
	SCHROEDER u. BELT 1975 (85)	/	61 % (n=132)	36 % (n=213)	/	/
	FLOCKS 1973 (39)	/	/	67 % (n= 69)	/	/
radikale PE + Dissektion + ^{198}Au						

Tab. 16 (Forts.) 10-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium				sog. Frühkarzinom
		1	2	3	4	
konser-vativ (Hormon-therapie)	BARNES 1953 (6)	/	22 % (n= 31)	/	/	/
	GREENE u. SIMON 1955 (46)	39 % (n= 33)	/	/	/	/
	BAUER et al 1960 (10)	37 % (n= 24)	/	/	/	/
	EMMETT et al 1960 (28)	51 % (n= 112)	23 % (n= 521)		4 % (n= 371)	/
	BARNES 1969 (7)	/	/	/	/	50 % (n= 86)
keine Therapie (bzw. nur TUR)	BARNES u. NINAN 1972 (9)	52 % (n= 58)	60 % (n= 78) (kleiner 1 cm ø)	/	/	57 % (n= 137)
	KHALIFA u. JARMAN 1976 (57)	35 % (n= 48)	/	/	/	/
	HANASH et al 1972 (47)	52 % (n= 50)	4 % (n= 129)	/	/	/

Tab. 16 (Forts.) 10-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium			sog. Frühkarzinom
		1	2	3	4
verschiedene Therapie	SILBER u. MCGAVRAN 1971 (89) (Patienten unter 56 J.)	/	65 % (n= 28)	14 % (n= 37)	/
	CORREA et al 1974 (19)	40 % (n= 15)	/	/	/

Tab. 17 15-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium				sog. Früh- karzinom
		1	2	3	4	
radikale PE	BERLIN et al 1968 (12)	/	39 % (n=116)	8 % (n= 27)	/	33 % (n=143)
	JEWETT et al 1968 (53)	/	35 % (n=103) histolog. lokalisiert: 41 % (n= 86) histolog. extraprost.: 6 % (n= 17)	/	/	/
	BELT u. SCHROEDER 1972 (11)	/	31 % (n=185)	17 % (n=225)	/	/
radikale PE + Dissektion + 198 ^{Au}	SCHROEDER u. BELT 1975 (85)	/	39 % (n=132)	20 % (n=213)	/	/
	FLOCKS 1973 (39)	/	/	28 % (n= 69)	/	/

Tab. 17 (Forts.) 15-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium				sog. Frühkarzinom
		1	2	3	4	
konser-vativ (Hormon-therapie)	BARNES et al 1969 (8)	/	/	/	/	30 % (n= 74)
	BARNES u. NINAN 1972 (9)	30 % (n= 50)	36 % (n= 58) (Knoten kleiner 1 cm)	/	/	33 % (n=108)
keine Therapie (bzw. nur TUR)	HANASH et al 1972 (47)	22 % (n= 50)	1 % (n=129)	/	/	/

Tab. 18 20-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium				sog. Früh- karzinom
		1	2	3	4	
radikale PE	BELT u. SCHROEDER 1972 (11)	/	20 % (n=185)	12 % (n=225)	/	/

Tab. 19 durchschnittliche Überlebenszeit (in Jahren) in Abhängigkeit vom klinischen Stadium nach WHITMORE

Therapie	Autor	klinisches Stadium			
		1	2	3	4
konser- vativ (Hormon- therapie)	MURPHY et al 1975 (74) 1950 - 1959 1960 - 1969	1,96 J. (n= 32)	4,03 J. (n= 37)	3,65 J. (n=117)	1,72 J. (n=158)
		3,8 J. (n= 10)	3,7 J. (n= 57)	3,4 J. (n=107)	2,0 J. (n=140)
keine Therapie (bzw. nur TUR oder Prostat- ektomie)	MONTGOMERY et al 1961 (70)	6,85 J. (n= 35)	/	/	/

Ungeachtet des nach verschiedenen Gesichtspunkten selektierten Patientengutes und unterschiedlicher therapeutischer Maßnahmen ist fast durchwegs mit Ansteigen des klinischen Stadiums ein Absinken der Überlebensraten festzustellen.

Im Stadium des Zufallsbefundes (incidental carcinoma) betragen die 5-Jahre-Überlebensraten im allgemeinen 65 % bis 85 %. Dabei scheint die Therapie keinen wesentlichen Einfluß zu haben, sind doch auch ohne hormonelle oder operative Therapie 5-Jahres-Resultate von 67 % bzw. 86 % berichtet (CORRIERE et al 1970 (20), HANASH et al 1972 (47)). Gleiches gilt für die entsprechenden 10-Jahre-Überlebensraten.

Beim auf die Prostata beschränkten Karzinom bewegen sich die 5-Jahre-Überlebensraten nach radikaler Prostatektomie zwischen 60 % und 80 %. Hormonelle Therapie scheint unterlegen zu sein. In diesem Stadium überleben ohne Therapie nur 19 % der Patienten 5 Jahre.

Mit lokaler Ausbreitung des Tumors über die Prostatakapsel hinaus sinken die Behandlungsergebnisse beträchtlich. Die einzelnen Zahlen sind wegen unterschiedlicher Selektion und unterschiedlicher Therapie hier besonders schwierig zu beurteilen.

3. Kombination von Malignitätsgrad und klinischem Stadium zur
prognostischen Beurteilung

BAILLAR et al 1966 (5) stellten eine sehr gute Bestimmbarkeit der Prognose fest, wenn Tumorstadium (nach MELLINGER), primäres und sekundäres histologisches Muster des Tumors (nach GLEASON) zu einer "Prognostischen Kategorie" vereinigt werden. Bei Addition von Tumorstadium (1 - 4), primärem Muster (1 - 5) und sekundärem Muster (1 - 5) bzw. von Tumorstadium und zweifachem primärem Muster (bei histologisch einheitlichen Tumoren) ergeben sich "Prognostische Kategorien", welche von 3 bis 14 reichen. Nach BAILLAR et al ermöglichen diese eine bessere Trennung des Patientengutes hinsichtlich der Prognose als das Tumorstadium allein, insbesondere im Bereich hoher Mortalität. GLEASON et al 1974 (45) ordnen dem klinischen Stadium 4 zur besseren Gewichtung den Zahlenwert 5 statt 4 zu.

Einen Überblick über die Aussagekraft dieser "Prognostischen Kategorien" hinsichtlich der Überlebensraten gibt Tabelle 20.

Tab. 20 Therapieergebnisse in Abhängigkeit von kombiniertem Stadien-Malignitätsgrad-System (GLEASON - MELLINGER)

allgemeines Patientengut, Therapie bei Stadium 1 u. 2 (Zufallsbefund bzw. auf Prostata beschränkt)
radikale Prostatektomie, bei Stadium 3 u. 4 (extrakapsuläre Ausdehnung bzw. Fernmetastasen) Hormon-
therapie bzw. Placebo (randomisiert)

	Prognostische Kategorie			
	3 - 7	8 - 9	10 - 12	13 - 14
30-Monate-Überlebensrate BAILLARD et al 1966 (5)	90 % (n= 41)	85 % (n= 67)	57 % (n= 49)	20 % (n= 5)
5-Jahre-Überlebensrate VACURG 1968 (96)	75 % (n= 99)	55 % (n= 318)	25 % (n= 353)	0 % (n= 24)

4. Zusammenhang von Malignitätsgrad und klinischem Stadium

Die große Mehrheit der Autoren hält einen Zusammenhang zwischen Malignitätsgrad und klinischem Stadium bzw. Aggressivität des Tumors für erwiesen:

EVANS et al 1942 (32), GREENE und SIMON 1955 (46), POOL und THOMPSON 1956 (78), SHELLEY et al 1958 (88), EMMETT et al 1960 (28), VICKERY und KERR 1963 (97), WIEDERANDERS et al 1963 (99), BAILAR et al 1966 (5), GLEASON 1966 (44), KIRCHHEIM et al 1966 (58), CULP 1968 (21), JEWETT et al 1968 (53), VACURG 1968 (96), McNEAL 1969 (65), CORRIERE et al 1970 (20), HANASH et al 1972 (47), MCCULLOUGH et al 1974 (61), SCHROEDER und BELT 1975 (85).

Eine direkte Korrelation zwischen Tumorgrad und klinischem Verlauf besteht nicht nach Ansicht von FOOT et al 1950 (40), FERGUSON und FRANKS 1953 (35), SCOTT et al 1969 (86), SCHOONEES et al 1972 (84), FRANKS 1973 (41).

Die Untersuchungen einiger dieser Autoren weisen aber schwerwiegende methodische Mängel auf, wie jene von FERGUSON und FRANKS 1953 (35), die bei einer zu kleinen Patientenzahl nur einen Zeitraum von 12 Monaten verfolgten, oder jene von FOOT et al 1950 (40), die kein Malignitätsgradsystem im eigentlichen Sinne zugrunde legten.

McNEAL 1969 (65) vertrat die Ansicht, daß das progressiv zunehmende maligne Potential des Tumors eng mit der Tumorgroße korreliert sei. Dieses spiegelt sich nach Meinung des Autors wider in einem zunehmenden Differenzierungsverlust des Tumors. Er lehnte die Vorstellung ab, daß es zwei histologisch identische aber biologisch unterschiedliche Klassen von Prostatakarzinomen gibt. Die Fähigkeit zur Fernmetastasierung ist nach McNEAL auf Tumoren begrenzt, die gut über 1 cm^3 Volumen besitzen und histologisch Anzeichen für ein erhöhtes biologisches malignes Potential zeigen.

Nachfolgend sind in den Tabellen 21 bis 24 einige Untersuchungen genannt, die eine Überprüfung des Zusammenhangs beider Faktoren ermöglichen. Dabei werden vorwiegend Arbeiten mit mehr als 100 Beobachtungen berücksichtigt. Unbeschadet des verwendeten Grading-Systems ist zu ersehen, daß mit ansteigendem Malignitätsgrad auch die Tumorausdehnung zunimmt.

Tab. 21 Zusammenhang von Malignitätsgrad und klinischem Stadium nach WHITMORE, Systeme mit fünf Malignitätsgraden

Autor	Malignitäts- grad	n	Klinisches Stadium			
			1	2	3	4
CORRIERE et al 1970 (20)	1	11				
	2	52	3 (27 %)	6 (55 %)	2 (18 %)	0
	3	147	4 (8 %)	37 (71 %)	10 (19 %)	1 (2 %)
	4	23	0	76 (52 %)	26 (18 %)	45 (31 %)
	5	12	0	8 (35 %)	6 (26 %)	9 (39 %)
GLEASON et al 1974 (45)		*				
	1	40	11 (28 %)	5 (13 %)	18 (45 %)	6 (15 %)
	2	283	42 (15 %)	40 (14 %)	159 (56 %)	42 (15 %)
	3	921	54 (6 %)	73 (8 %)	454 (49 %)	340 (37 %)
	4	107	2 (2 %)	5 (5 %)	46 (43 %)	54 (50 %)
	5	230	4 (2 %)	9 (4 %)	83 (36 %)	134 (58 %)

*) n bezieht sich auf die Anzahl der histologischen Muster, Anzahl der Patienten: 1032

Tab. 22 Zusammenhang von Malignitätsgrad und klinischem Stadium bzw. Tumorgroße, Systeme mit vier Malignitätsgraden

Autor	klinisches Stadium bzw. Tumorgroße	Grad			
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
KAHLER 1939 (55)		n = 15	n = 60	n = 43	n = 6
	lokalisiert	80 %	45 %	21 %	33 %
	nicht lokalisiert	20 %	55 %	79 %	66 %
CULP u. MEYER 1973 (22)		n = 35	n = 110	n = 16	n = 1
	1 cm	26 %	13 %	0 %	/
	1,5 cm	31 %	15 %	31 %	1
	2 cm	11 %	27 %	13 %	/
	diffus wachsend	31 %	36 %	44 %	/
	Samenblasenbefall	0 %	9 %	16 %	/
MURPHY et al 1975 (74)		n = 42	n = 105	n = 82	n = 6
	incidental	12 %	2 %	1 %	0
	auf Prostata be- schränkter Knoten	40 %	21 %	17 %	0
	extrakapsulär	29 %	39 %	39 %	3
	Perimetastasen	19 %	38 %	43 %	3

Tab. 23 Zusammenhang von Malignitätsgrad und klinischem Stadium bzw. Tumorgroße, Systeme mit drei Malignitätsgraden

Autor	Klinisches Stadium bzw. Tumorgroße	Grad		
		Grad 1	Grad 2	Grad 3
EVANS et al 1942 (32)		n = 20	n = 62	n = 18
	Fernmetastasen	20 %	29 %	44 %
BAILLARD et al 1966 (5)		n = 119	n = 121	n = 30
	incidental carcinoma und auf Prostata beschränkt	18 %	6 %	7 %
	extrakapsulär	66 %	47 %	20 %
	Fernmetastasen	15 %	47 %	73 %
ESPOSTI 1971 (31) (Grading zytologisch !)		n = 131	n = 265	n = 73
	auf Prostata beschränkt	47 %	25 %	10 %
	extrakapsulär	43 %	65 %	58 %
	Fernmetastasen	10 %	11 %	33 %
BEIT u. SCHROEDER 1972 (11)		n = 35	n = 226	n = 185
	Fernmetastasen	14 %	9 %	17 %

Tab. 23 (Forts.) Zusammenhang von Malignitätsgrad und klinischem Stadium bzw. Tumorgroße, Systeme mit drei Malignitätsgraden

Autor	klinisches Stadium bzw. Tumorgroße	Grad 1	Grad 2	Grad 3
MCCULLOUGH et al 1974 (61)		n = 6	n = 20	n = 35
	auf Prostata beschränkt	0 %	15 %	3 %
	extrakapsulär	100 %	80 %	69 %
	Fernmetastasen	0 %	5 %	29 %
SCHROEDER u. BELT 1975 (85)		n = 50	n = 238	n = 57
	auf Prostata beschränkt	74 %	36 %	18 %
	extrakapsulär	26 %	64 %	82 %

Tab. 24 Zusammenhang von Malignitätsgrad und klinischem Stadium bzw. TumorgroÙe, Systeme mit zwei Malignitätsgraden

Autor	klinisches Stadium bzw. TumorgroÙe	Grad 1	Grad 2
HANASH et al 1972 (47)		n = 98	n = 97
	incidental carcinoma	40 %	11 %
	klinisch manifest	60 %	89 %
VICKERY u. KERR 1963 (97)		n = 136	n = 51
	incidental carcinoma oder kleiner 1 cm	15 %	2 %
	auf Prostata beschränkt	60 %	45 %
	histologisch Samenblaseninvasion	24 %	47 %
	histologisch Blasenhalsinfiltration	1 %	6 %
SCOTT et al 1969 (86)	postoperativ Metastasen	22 %	61 %
	extrakapsulär	n = 52	n = 22
		19 %	73 %

Geht man vom Stadium aus, so kann festgestellt werden, daß bei niedrigem Tumorstadium häufiger niedriger Malignitätsgrad beobachtet wird und bei zunehmender Tumorausdehnung höherer Malignitätsgrad zunehmend gesehen wird. Dies zeigt für die Systeme mit drei Malignitätsgraden Tabelle 25, für die Systeme mit vier bzw. zwei Malignitätsgraden die Tabelle 26.

Tab. 25 Verteilung auf Malignitätsgrade in Abhängigkeit vom Tumorstadium,
Systeme mit drei Malignitätsgraden

Tumorstadium und Autor	n	Grad 1	Grad 2	Grad 3
1) incidental carcinoma				
BAUER et al 1960 (10)	55	29 (53 %)	9 (16 %)	17 (31 %)
SILBER u. McGAVRAN 1971 (89)	7	5 (71 %)	0	2 (29 %)
insgesamt	62	34 (55 %)	9 (15 %)	19 (31 %)
2) auf Prostata beschränkt				
JEWETT et al 1968 (53)	92	32 (35 %)	56 (61 %)	4 (4 %)
ESPOSTI 1971 (31)	134	62 (46 %)	65 (49 %)	7 (5 %)
SILBER u. McGAVRAN 1971 (89)	28	3 (11 %)	9 (32 %)	16 (57 %)
JEWETT et al 1972 (54)	30	26 (87 %)	2 (7 %)	2 (7 %)
MCCULLOUGH et al 1974 (61)	4	0	3 (75 %)	1 (25 %)
SCHROEDER u. BELT 1975 (85)	132	37 (28 %)	85 (64 %)	10 (8 %)
insgesamt	420	160 (38 %)	220 (52 %)	40 (10 %)

Tab. 25 (Forts.) Verteilung auf Malignitätsgrade in Abhängigkeit vom Tumorstadium, Systeme mit drei Malignitätsgraden

Tumorstadium und Autor	n	Grad 1	Grad 2	Grad 3
3) Kapsel überschritten				
BAILAR et al 1966 (5)	142	79 (56 %)	57 (40 %)	6 (4 %)
ESPOSTI 1971 (31)	270	56 (21 %)	172 (64 %)	42 (16 %)
SILBER u. McGAVRAN 1971 (89)	30	0	10 (33 %)	20 (67 %)
MCCULLOUGH et al 1974 (61)	46	6 (13 %)	16 (35 %)	24 (52 %)
SCHROEDER u. BELT 1975 (85)	213	13 (6 %)	153 (72 %)	47 (22 %)
insgesamt	701	154 (22 %)	408 (58 %)	139 (20 %)
4) Fernmetastasen				
EVANS et al 1942 (32)	30	4 (13 %)	18 (60 %)	8 (27 %)
BAILAR et al 1966 (5)	97	18 (19 %)	57 (59 %)	22 (23 %)
BYAR u. MOSTOFI 1969 (15)	19	0	4 (21 %)	15 (79 %)
ESPOSTI 1971 (31)	65	13 (20 %)	28 (43 %)	24 (37 %)
MCCULLOUGH et al 1974 (61)	11	0	1 (9 %)	10 (91 %)
insgesamt	222	35 (16 %)	108 (49 %)	79 (36 %)

Tab. 26 Verteilung auf Malignitätsgrade in Abhängigkeit vom Tumorstadium,
Systeme mit vier bzw. zwei Malignitätsgraden

Tumorstadium und Autor	n	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
1) incidental carcinoma					
GREENE u. SIMON 1955 (46)	83	71 (86 %)	11 (13 %)	1 (1 %)	0
WIEDERANDERS et al 1963 (99)	35	20 (57 %)	11 (31 %)	3 (9 %)	1 (3 %)
MURPHY et al 1975 (74)	8	5 (63 %)	2 (25 %)	1 (13 %)	0
insgesamt	126	96 (76 %)	24 (19 %)	5 (4 %)	1 (1 %)
KHALIFA u. JARMAN 1976 (57)	48	44 (92 %)		4 (8 %)	
insgesamt	174	164 (94 %)		10 (6 %)	
2) auf Prostata beschränkt					
KAHLER 1939 (55)	50	12 (24 %)	27 (54 %)	9 (18 %)	2 (4 %)
MURPHY et al 1975 (74)	53	17 (32 %)	22 (42 %)	14 (26 %)	0
insgesamt	103	29 (28 %)	49 (48 %)	23 (22 %)	2 (2 %)
		78 (76 %)		25 (24 %)	

Tab. 26 (Forts.) Verteilung auf Malignitätsgrade in Abhängigkeit vom Tumorstadium, Systeme mit vier bzw. zwei Malignitätsgraden

Tumorstadium und Autor	n	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
3) Kapsel überschritten					
KAHLER 1939 (55)	74	3 (4 %)	33 (45 %)	34 (46 %)	4 (5 %)
MURPHY et al 1975 (74)	88	12 (14 %)	41 (47 %)	32 (36 %)	3 (3 %)
insgesamt	162	15 (9 %)	74 (46 %)	66 (41 %)	7 (4 %)
		89 (55 %)		73 (45 %)	
4) Fernmetastasen					
SHELLEY et al 1958 (88)	14	0	6 (43 %)	7 (50 %)	1 (7 %)
WIEDERANDERS et al 1963 (99)	49	0	11 (22 %)	19 (39 %)	19 (39 %)
MURPHY et al 1975 (74)	86	8 (9 %)	40 (47 %)	35 (41 %)	3 (3 %)
insgesamt	149	8 (5 %)	57 (38 %)	61 (41 %)	23 (15 %)
BELT u. SCHROEDER 1972 (11)	52	21 (40 %)		31 (60 %)	
insgesamt	201	86 (43 %)		115 (57 %)	

III) Krankengut und Methoden

1. Krankengut der Urologischen Universitätsklinik Erlangen

Unsere Untersuchung betrifft 113 Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen dem 1. Mai 1969 und dem 30. April 1973 die Diagnose "Prostatakarzinom" histologisch und/oder zytologisch gestellt wurde. Die Untersuchung stützt sich dabei auf die an der Urologischen Universitätsklinik Erlangen befindlichen Unterlagen.

Die morphologische Diagnose war an der Abteilung für Klinische Pathologie der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, bei 7 Patienten am Pathologischen Institut der Universität Erlangen gestellt worden. Die morphologische Diagnose und die dabei in der Mehrzahl der Fälle vorgenommene Malignitätsgradbestimmung war in jedem Fall unabhängig von den klinischen Daten erfolgt. Speziell für die vorliegende Arbeit wurden jene Fälle, die im Hinblick auf eine positive morphologische Diagnose oder den histologischen Malignitätsgrad zweifelhaft erschienen, anhand der Originalpräparate nochmals überprüft.

Nicht in die Untersuchung aufgenommen wurden jene Patienten, bei denen:

1. die Diagnose "Prostatakarzinom" morphologisch nicht eindeutig gestellt werden konnte;
2. die histologische Diagnose "Prostatakarzinom" erst bei der Sektion gestellt wurde;
3. allein die morphologischen Befunde bekannt, weitere, klinische, Daten der Patienten jedoch nicht erreichbar waren.

Nicht einbezogen sind zwei Patienten mit Leiomyosarkomen der Prostata.

2. Methoden

a) Gesichtspunkte der Auswertung

Die Unterlagen der 113 Patienten wurden im Hinblick auf folgende Daten ausgewertet:

1. Alter des Patienten am Stichtag bzw. bei Krankheitsbeginn;
2. klinisches Stadium am Stichtag bzw. bei Krankheitsbeginn unter Berücksichtigung der Lokalisation etwaiger Fernmetastasen;
3. Aussagekraft der verschiedenen klinisch-diagnostischen Methoden:
 - a) Stauungszeichen in der Ausscheidungsurographie
 - b) radiologische Diagnose von Skelettmetastasen
 - c) nuklearmedizinische Diagnose von Metastasen
 - d) Werte von Prostataphosphatase und saurer Phosphatase;
4. Einweisung des Patienten aufgrund einer Vorsorgeuntersuchung;
5. Treffsicherheit der morphologischen Diagnostik und Art der Materialgewinnung für die morphologische Diagnose;
6. histologischer Malignitätsgrad;
7. im Falle einer radikalen Prostatektomie:
 - a) regionale Ausbreitung
 - b) lokale Radikalität
 - c) Lymphknotenbefall;

8. Therapie und Verlauf unter Berücksichtigung der Änderung des histologischen Malignitätsgrades im Verlauf;
9. Todestag, wobei zur Feststellung des Todestages die Unterlagen des Tumorregisters der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen dienten.

b) Dokumentationsbogen

Die gewonnenen Daten wurden unter Benutzung des folgenden Dokumentationsbogens aufgezeichnet (Abbildung 1 und 2).

Abb. 1 Dokumentationsbogen

Personaldaten

Register-Nr.

Stichtag 1) _____

Krankheits-
beginn 2) _____

Alter am Stichtag

Jahre

Alter bei Krkh-Beginn

Jahre

klin. Stadium Stichtag

1 0, 2 I, 3 II, 4 III,
5 IV, 9 unbekannt 3)

klin. Stadium bei
Krankheitsbeginn

Lokalisation etwaiger
Fernmetastasen

AUR

1 normal, 2 einseitige Stauung,
3 beiseitige Stauung, 4 unbek.

Rö-Knochen

1 keine Metastasen, 2 Metast.,
3 unsicher, 9 nicht durchgef.

Szintigraphie

Prostataphosphatase

1 normal, 2 erhöht, 9 unbekannt

saure Phosphatase

Vorsorgeuntersuchung

1 ja, 2 nein, 3 unbekannt

morphol. Diagnose

Histologie

1 erste Untersuchung pos.,
2 zweite Untersuchung pos.,
3 dritte Untersuchung pos.,
4 folgende Unters. pos.,
5 niemals pos.,
6 nicht durchgeführt

Zytologie

sonstige

1 TUR, 2 Prostatektomie,
3 sonst _____

Grading Stichtag

1 I, 2 II, 3 III, 4 Sonderform
5 nicht möglich

Histol./Zytol. Befund Nummer/Inst. _____

falls radikale

Prostatektomie

regionale Ausbreitung

1 ein Lappen, 2 zwei Lappen, mul-
tifokal, 3 Kapselinfiltration,
4 Nachbarschaft, 9 unbekannt

lokale Radikalität

1 radikal, 2 unradikal,
9 unbekannt

Lymphknoten
(histologisch) 4)

1 keine Metastasen, 2 solitäre
Metastase regional,
3 multiple regionale Metastasen,
4 detto, an Beckenwand fixiert,
5 juxtaregionale Metastasen,
6 keine Lymphknoten untersucht

Abb. 2 Dokumentationsbogen

Therapie und Verlauf

Änderungen des Grades im Verlauf

falls verstorben: Todestag _____

Todesart 1 an Karzinom, 2 aus anderer Ursache,
 9 unbekannt

Kennung vollendete Jahre zwischen Krankheitsbeginn D_b

 und Tod

vollendete Jahre zwischen Stichtag und Tod D_s

c) Erläuterungen zum Dokumentationsbogen

1. Stichtag

Als Stichtag gilt der Tag der morphologischen Erstdiagnose des Prostatakarzinoms. Wurde bereits früher mit einer gegengeschlechtlichen Hormonbehandlung begonnen, so gilt der Tag des Beginns dieser Behandlung als Stichtag. Bei einigen Patienten ließ sich der Stichtag nur auf den Monat genau angeben, bei einigen Patienten mit einer früheren Hormonbehandlung ließ sich für deren Beginn nur das Jahr angeben.

2. Krankheitsbeginn

Als Krankheitsbeginn gilt das Datum, zu dem erstmals für das Krankheitsbild des Prostatakarzinoms spezifische Symptome aufgetreten sind oder diagnostische Hinweise gewonnen wurden, die im weiteren Krankheitsverlauf bestätigt wurden. Als solche spezifischen Symptome konnten, insbesondere wegen der häufigen Vergesellschaftung von Prostatakarzinom und Prostatahyperplasie in der Regel nur die durch Metastasen bedingten Schmerzen angesehen werden. Wegen der Unsicherheit der Feststellung des Krankheitsbeginns wurde bei der Auswertung der Ergebnisse die Trennung von Krankheitsbeginn und Stichtag nicht mehr aufrechterhalten.

3. Klinisches Stadium

Die klinischen Stadien sind nach DHOM 1974 (24) und NAGEL 1975 (75) folgendermaßen definiert:

Stadium O: kein Tastbefund (incidental carcinoma, Zufallsbefund bei TUR oder Prostatektomie)

Stadium A: auf einen Lappen beschränkter, lokalisierter Knoten unter 1cm Durchmesser

Stadium B: ganzer Lappen oder beide Lappen befallen, Kapsel nicht überschritten

Stadium C: Ausbreitung über die Kapsel hinaus

Stadium D: Fernmetastasen.

(Im Dokumentationsbogen wurde anfänglich für diese Stadien die Bezeichnung I bis IV verwendet, die Definition war jedoch die gleiche.)

Die exakte Feststellung der Krankheitsstadien, insbesondere die Differenzierung der Stadien A, B und C bereitete in vielen Fällen Schwierigkeiten. Die Zuordnung zu Stadium A erfolgte nur dort, wo der rektale Untersuchungsbefund explizit auf die Größe des Knotens Bezug nahm. Damit sind etwa folgende Formulierungen gemeint: "kleiner Knoten", "erbsengroßer Knoten". Dem Stadium C wurden jene Patienten zugeordnet, bei denen durch AUR oder Zystoskopie etwa eine Infiltration der Ureteren oder ein Einbruch des Prostata-

karzinoms in die Blase objektiviert war oder der rektale Palpationsbefund eine fehlende Abgrenzbarkeit verdächtiger Bezirke gegen die Umgebung erbrachte. Alle anderen rektalen Palpationsbefunde wurden dem Stadium B zugeordnet, auch solche Befunde, die keinen Hinweis auf die Größe des Knotens, sondern lediglich auf eine mögliche Malignität erbrachten. Damit sind etwa folgende Formulierungen gemeint: "suspekt", "Ca certe", "nicht sicher benigne", "fraglich benigne", "höckrig".

Als zeitliche Differenz zwischen dem Datum der Befunde zur Festlegung des klinischen Stadiums und Stichtag wurde eine Spanne von vier Wochen zugelassen, sofern in dieser Zeit keine Hormonbehandlung erfolgt war. Hatte eine Hormonbehandlung stattgefunden, so wurde diese Spanne auf maximal zwei Wochen reduziert. Bei der großen Mehrzahl der Patienten jedoch betrug die zeitliche Differenz nur wenige Tage.

4. Skelettmetastasen im Röntgenbild

Die Diagnose von Skelettmetastasen erfolgte bei den meisten Patienten aufgrund des Röntgenbildes, das für die Ausscheidungsurographie angefertigt wurde.

5. Ausscheidungsurographie

Als zeitliche Differenz zwischen Datum der Begutachtung der AUR und Stichtag wurde eine Spanne von vier Wochen zugelassen,

sofern in dieser Zeit keine Hormonbehandlung erfolgt war. Hatte eine Hormonbehandlung stattgefunden, so wurde diese Spanne auf maximal zwei Wochen reduziert.

6. Prostataphosphatase, saure Phosphatase

Als zeitliche Differenz zwischen Datum der Bestimmung der Prostataphosphatase bzw. sauren Phosphatase und Stichtag wurde eine Spanne von vier Wochen zugelassen. War vor der Bestimmung dieser Werte eine Hormonbehandlung erfolgt, so wurden sie nur berücksichtigt, wenn sie erhöht waren. Normale Werte nach Beginn einer Hormonbehandlung wurden nicht berücksichtigt.

7. Malignitätsgradbestimmung

Die histologischen Malignitätsgrade beim organotypischen Prostatakarzinom (Adenokarzinom) wurden von HERMANEK 1977 (48) folgendermaßen definiert (modif. nach MOSTOFI, WIEDERANDERS et al):

- Grad 1: ausschließlich drüsig
(nicht cribrös)
keine nennenswerte Anaplasie
- Grad 3: nirgends (fast nirgends) Drüsen
oder starke Anaplasie
oder reichlich Mitosen
- Grad 2: Sonstige

Sonderformen des Prostatakarzinoms (Plattenepithelkarzinom, Übergangszellkarzinom, endometrioides Karzinom, adenoid-zystisches Karzinom) kamen in unserem Krankengut nicht vor.

Als zeitliche Differenz zwischen Datum der histologischen Malignitätsgradbestimmung und Stichtag wurde eine Spanne von zwei Monaten zugelassen, sofern in der Zwischenzeit keine Hormontherapie stattgefunden hatte. Im Falle einer Hormontherapie wurde die Zuordnung des Malignitätsgrades zum Stichtag nur akzeptiert, wenn im Präparat keine regressiven Folgeerscheinungen sichtbar waren.

d) Erläuterungen zur statistischen Auswertung

Die Bestimmung der Überlebenskurven und Überlebensraten erfolgte nach der actuarial method entsprechend den Regeln der UICC. Es wurden jeweils unkorrigierte und alterskorrigierte Überlebensraten berechnet. Bei den Überlebensraten ist jeweils die doppelte Standardabweichung und damit das Vertrauensintervall für $p = 95\%$ angegeben. Unterschiede in den Überlebensraten wurden im z-Test auf statistische Signifikanz überprüft.

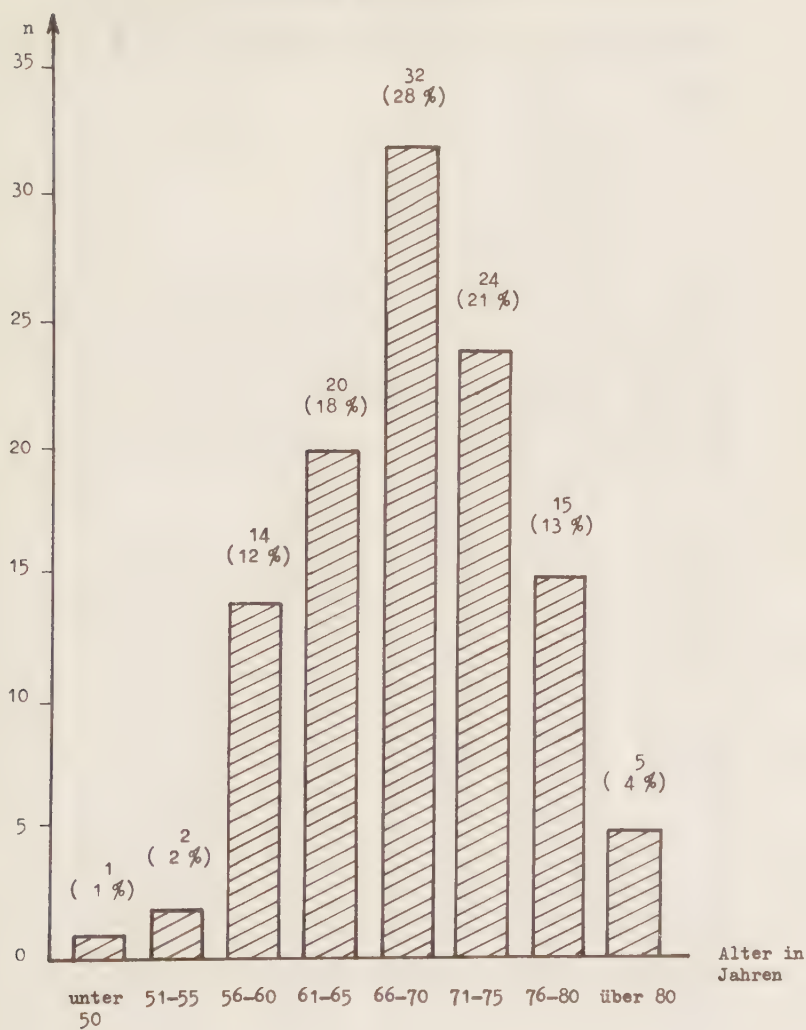
IV Ergebnisse

1. Altersverteilung am Stichtag

Abbildung 3 zeigt die Altersverteilung unseres Krankengutes am Stichtag.

Das Durchschnittsalter beträgt 68,4 Jahre (Standardabweichung 7,0). Der jüngste Patient ist 49 Jahre, der älteste Patient 84 Jahre alt. Unser Krankengut verteilt sich annähernd normal, mit einem Maximum im Intervall von 66 bis 70 Jahren.

Abb. 3 Altersverteilung (n = 113)

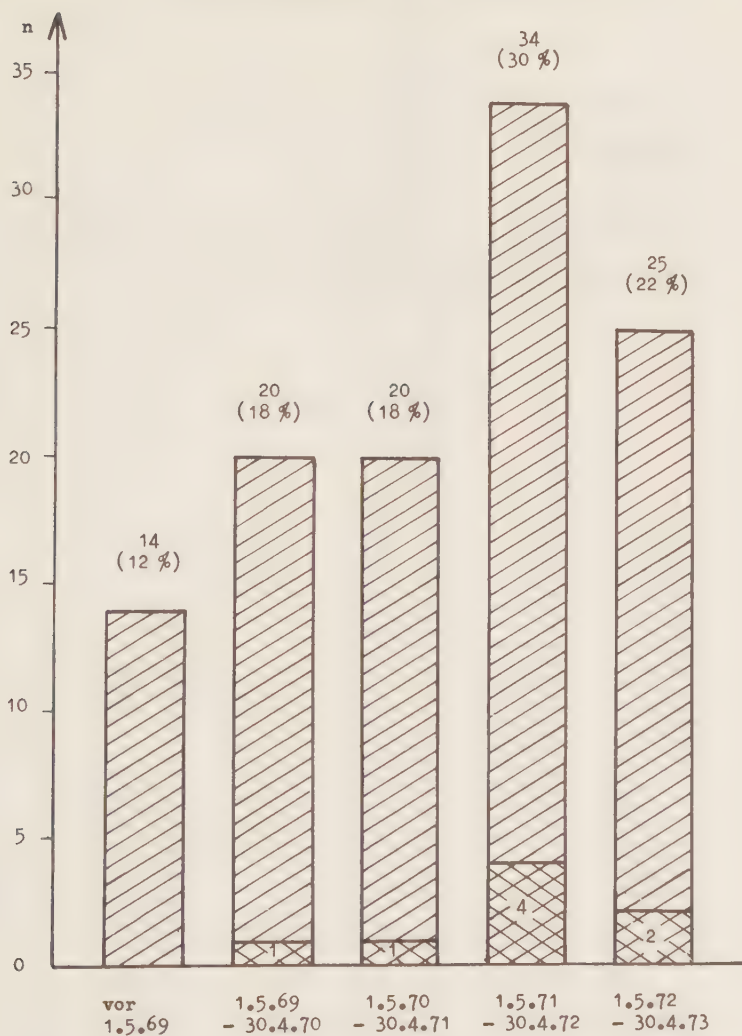


2. Verteilung der Patienten nach dem Jahr des Stichtages unter
Berücksichtigung der nach Vorsorgeuntersuchung überwiesenen
Patienten

Diese Verteilung zeigt Abbildung 4.

Für 14 Patienten fällt der Stichtag vor den 1.5.1969. Vor diesem Datum ist kein Fall einer Überweisung aufgrund einer Vorsorgeuntersuchung bekannt. Die Gesamtzahl der Vorsorgepatienten in unserem Krankengut beträgt 8 von 113 Patienten d.i. 7 %.

Abb. 4 Unterteilung der Patienten nach Stichtag und
Vorsorgeuntersuchung (n = 113)



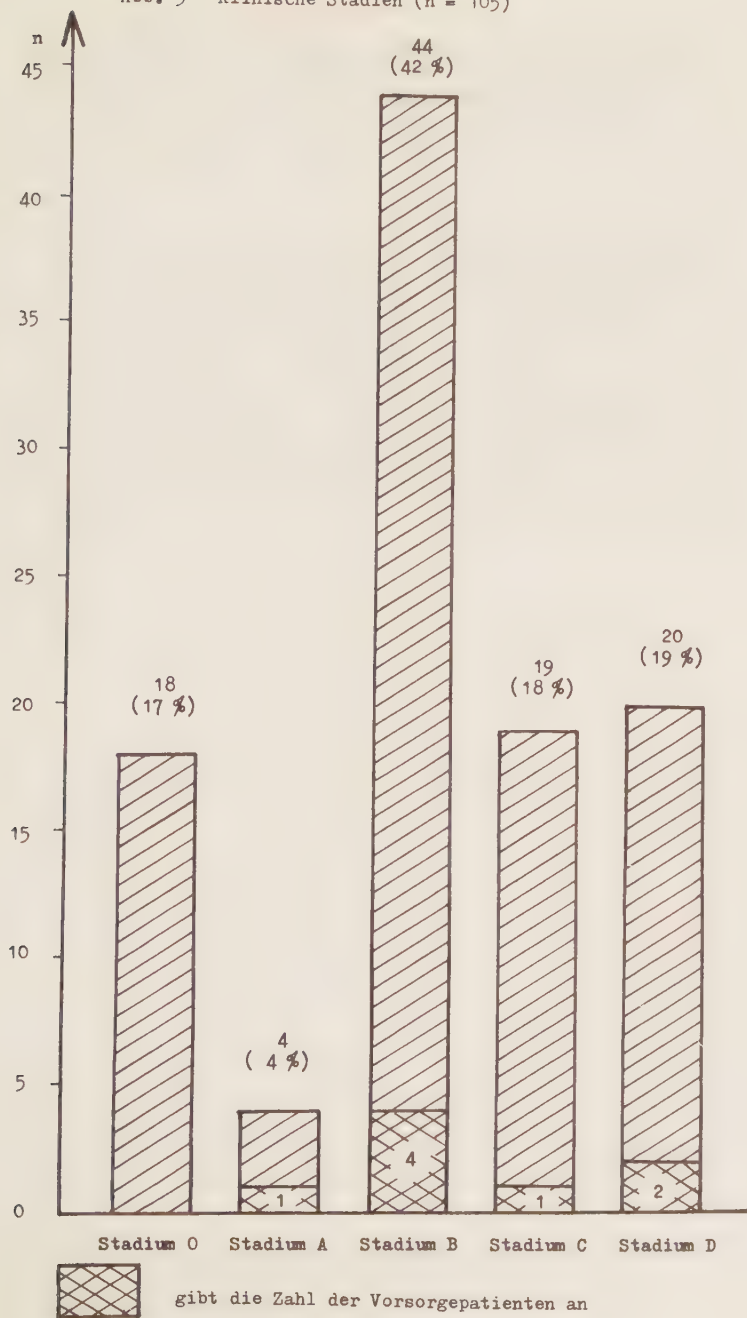
gibt die Zahl der Vorsorgepatienten an

3. Verteilung der klinischen Stadien am Stichtag

Die Verteilung der klinischen Stadien am Stichtag zeigt
Abbildung 5.

Bei 8 Patienten war eine Bestimmung des klinischen Stadiums
zum Zeitpunkt des Stichtages nicht möglich.

Abb. 5 Klinische Stadien (n = 105)



Es findet sich eine deutliche Häufung der Patienten mit dem klinischen Stadium B (42 %). Stadium O (17 %), Stadium C (18 %) und Stadium D (19 %) sind etwa gleich häufig. Stadium A (4 %) ist am seltensten.

Die Vorsorgepatienten unseres Krankengutes verteilen sich zur Hälfte auf das klinische Stadium B, zu einem Viertel auf Stadium D und zu jeweils einem Achtel auf die Stadien A und C. Die Verteilung der klinischen Stadien bei den wenigen Vorsorgepatienten zeigt gegenüber der allgemeinen Verteilung der klinischen Stadien bei den Patienten unseres Krankengutes keine wesentlichen Besonderheiten.

4. Werte von Prostataphosphatase und saurer Phosphatase und ihre Beziehung zu klinischem Stadium und Malignitätsgrad

Bei 57 (50 %) unserer 113 Patienten waren weder der Wert der Prostataphosphatase noch der Wert der sauren Phosphatase bekannt bzw. deren Zuordnung zum Stichtag nicht möglich.

Bei 36 Patienten (32 %) waren beide Werte bekannt, bei 19 Patienten (17 %) nur der Wert der sauren Phosphatase, wobei bei einem Patienten dieser Gruppe das klinische Stadium unbekannt war. Bei einem Patienten war nur der Wert der Prostataphosphatase bekannt.

Werte der sauren Phosphatase über 11 mU/ml und Werte der Prostataphosphatase über 4 mU/ml wurden als erhöht gewertet.

Tabelle 27 zeigt die Resultate in Abhängigkeit von klinischem Stadium und Malignitätsgrad.

Tab. 27 Werte von saurer Phosphatase und Prostataphosphatase in Abhängigkeit von klinischem Stadium und Malignitätsgrad (n = 55)

klin. Stadium	Maligni- tätsgrad	Werte der sauren Phosphatase und der Prostataphosphatase bekannt			nur Wert der sauren Phos- phatase bekannt		nur Wert der Prostataphos- phatase bekannt	
		n	saure Phosphatase erhöht	Prostata- phosphatase erhöht	n	saure Phosphatase erhöht	n	Prostata- phosphatase erhöht
O	1	2	/	/	/	/	/	/
	2	2	/	/	/	/	/	/
	3	/	/	/	/	/	/	/
	unbekannt	/	/	/	/	/	/	/
A	1	1	/	/	/	/	/	/
	2	/	/	/	/	/	/	/
	3	/	/	/	/	/	/	/
	unbekannt	/	/	/	/	/	/	/
B	1	4	2	2	2	1	/	/
	2	8	4	4	1	/	1	/
	3	3	3	2	1	/	/	/
	unbekannt	1	/	/	3	1	/	/
C	1	1	/	/	1	/	/	/
	2	2	1	/	3	2	/	/
	3	3	3	2	1	/	/	/
	unbekannt	/	/	/	/	/	/	/
D	1	1	1	1	1	1	/	/
	2	3	3	2	1	/	/	/
	3	3	2	2	3	1	/	/
	unbekannt	2	2	2	1	1	/	/
insgesamt		36	21	17	18	7	1	/

In unserem Krankengut können Erhöhungen der sauren Phosphatase und Erhöhungen der Prostataphosphatase ausschließlich ab dem klinischen Stadium B beobachtet werden, nicht aber im klinischen Stadium O oder A. Soweit die kleinen Zahlen eine Aussage erlauben, ist mit positivem Ausfall der Phosphatasen (saure Phosphatase und Prostataphosphatase unterscheiden sich nur wenig) im Stadium B und C in etwa der Hälfte der Fälle, im Stadium D in drei Viertel der Fälle zu rechnen.

Mit steigendem Malignitätsgrad scheint die Häufigkeit erhöhter Phosphatasen auch bei gleichem Stadium etwas zuzunehmen. Dies zeigt Tabelle 28.

Tab. 28 Werte der sauren Phosphatase in Abhängigkeit von klinischem Stadium und Malignitätsgrad (n = 54)

	n	saure Phosphatase erhöht
klinisches Stadium O + A	5	0
B	23	11 (48 %)
C	11	6 (54 %)
B + C	34	17 (50 %)
D	15	11 (73 %)
klinisches Stadium B + C		
Malignitätsgrad 1	8	3 (38 %)
2	14	7 (50 %)
3	8	6 (75 %)

5. Lokalisation von Fernmetastasen

Die Lokalisation der Fernmetastasen, die bei 20 unserer Patienten am Stichtag diagnostiziert wurden, zeigt Tabelle 29.

Traten bei einem Patienten multiple Metastasen auf, sind die Orte ihrer Lokalisation einzeln angeführt.

Tab. 29 Lokalisation der Fernmetastasen

Lokalisation	n
Beckenskelett (außer Lendenwirbelsäule)	8
Wirbelsäule	6
Leistenlymphknoten	3
Femur	2
Rippen	2
Lunge	1

Am häufigsten waren Fernmetastasen im Beckenskelett und in der Wirbelsäule lokalisiert. Bei drei Patienten traten Fernmetastasen einseitig in Leistenlymphknoten auf. Die vier Karzinome (20 % der Karzinome mit Fernmetastasen), die extrasösär metastasiert hatten (Leistenlymphknoten, Lunge), hatten, mit einer Ausnahme, bei der eine Bestimmung des Malignitätsgrades nicht möglich war, den Malignitätsgrad 3. Außerdem zeigten diese Karzinome, wiederum mit einer Ausnahme, keine Erhöhung der Werte von Prostataphosphatase und saurer Phosphatase.

6. Szintigraphie

In unserem Patientengut fand sich nur ein einziger Patient mit nuklearmedizinischer Diagnostik. Bei diesem Patienten war im Oktober 1972 eine Szintigraphie durchgeführt worden, die in Übereinstimmung mit dem Röntgenbild keinen Hinweis auf etwaige Metastasen ergeben hatte.

7. Ausscheidungsurographie

Die Beziehung zwischen Stauungszeichen in der Ausscheidungsurographie und klinischem Stadium zeigt Tabelle 30.

Bei 32 Patienten war entweder keine AUR durchgeführt worden oder eine Bestimmung des klinischen Stadiums nicht möglich.

Tab. 30 Harnstauung und klinisches Stadium (n = 81)

klinisches Stadium	n	einseitige Stauung	beidseitige Stauung	Stauung insgesamt
O	12	2	2	4 (33 %)
A	4	0	0	0
B	32	3	0	3 (9 %)
C	17	4	4	8 (47 %)
D	16	1	3	4 (25 %)

Im Stadium O sind Stauungszeichen relativ häufig (33 %), da hier eine Prostatahyperplasie als Ursache anzusehen ist, deren Therapie erst zur Diagnose des Prostatakarzinoms führte. Im Stadium A verursacht das Karzinom keine Stauungszeichen. Im Stadium B zeigen 9 % der Karzinome Stauungszeichen, im Stadium C bereits 47 %. Karzinome, die bereits Fernmetastasen gesetzt haben, führen dagegen nur in 25 % der Fälle zu Stauungszeichen. Paraprostatisch-infiltratives Wachstum und Fernmetastasierung müssen also nicht parallel gehen.

Nimmt man zu den 81 Patienten der Tabelle 30 noch jene drei Patienten hinzu, bei denen eine Bestimmung des klinischen Stadiums nicht möglich, eine Ausscheidungsurographie aber vorhanden ist, so zeigt sich, daß 19 von 84 Patienten (23 %) Stauungszeichen in der Ausscheidungsurographie zeigen.

8. Häufigkeit und Treffsicherheit der morphologisch - diagnostischen Methoden

Die morphologische Diagnose der 95 klinisch manifesten Prostatakarzinome erfolgte 74mal histologisch (46mal Stanzbiopsie, 9mal Stanzbiopsie und TUR, 18mal TUR, 1mal Enukleation), 14mal histologisch und zytologisch (Stanzbiopsie und Feinnadel- bzw. Saugbiopsie) und 7mal nur zytologisch (Feinnadelbiopsie).

Die diagnostischen Ergebnisse von Stanz- und Feinnadelbiopsie zeigt Tabelle 31.

Tab. 31 Histologische und zytologische Diagnose
(n = 95, ohne Patienten mit incidental carcinoma)

	Histologie (Stanzbiopsie)	Zytologie (Saugbiopsie)
nicht durchgeführt	n = 21	n = 65
durchgeführt	n = 74	n = 30
1. Versuch positiv	59 (80 %)	21 (70 %)
2. Versuch positiv	6 (8 %)	/
3. Versuch positiv	4 (5 %)	/
nie positiv	5 (7 %)	9 (30 %)

Bei unseren Patienten wurde nach einem negativen Ergebnis mit der Saugbiopsie in keinem Fall ein weiterer Versuch der saugbiopsischen Materialgewinnung vorgenommen, so daß für diese Methode keine Aussage über den Wert eines zweiten oder dritten Versuches möglich ist.

Tabelle 31 zeigt, daß die Stanzbiopsie der Saugbiopsie in Bezug auf die Treffsicherheit beim ersten Versuch etwas überlegen ist. Mit der Stanzbiopsie gelingt die Diagnose eines Prostatakarzinoms beim

ersten Versuch in 80 %, mit der Saugbiopsie in 70 % der Fälle.
Bei der Stanzbiopsie erhöht sich die Treffsicherheit im zweiten Versuch auf 88 %, im dritten Versuch auf 93 %.

Tabelle 32 zeigt die Ergebnisse für jene Patienten, bei denen gleichzeitig eine Stanz- und Saugbiopsie durchgeführt wurde.

Tab. 32 Patienten mit Stanz- und Saugbiopsie (n = 22)

histologisch und zytologisch positiv	14 (64 %)
histologisch positiv und zytologisch negativ	7 (32 %)
histologisch negativ und zytologisch positiv	1 (5 %)
histologisch und zytologisch negativ	0

Tabelle 32 zeigt, daß bei Auswertung von Material, das durch beide Methoden gleichzeitig gewonnen wurde, bei 64 % der Patienten eine Übereinstimmung beider Methoden vorhanden ist.

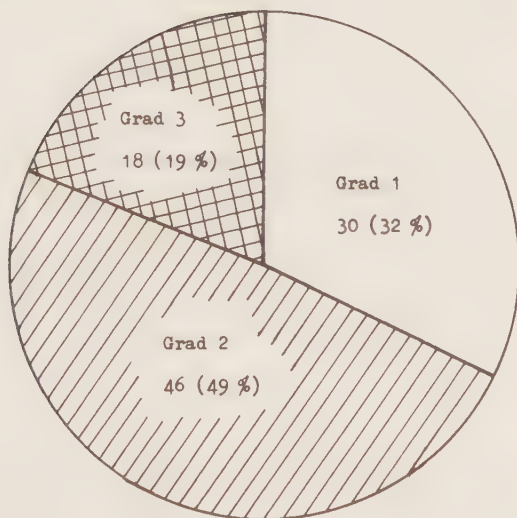
Bei 7 Patienten (32 %) ist nur die histologische Methode positiv, bei einem Patienten nur die zytologische Methode. Auch der direkte Vergleich beider Methoden spricht für die Überlegenheit der Stanzbiopsie gegenüber der Saugbiopsie.

9. Verteilung der Malignitätsgrade

Eine Bestimmung des histologischen Malignitätsgrades war bei 94 unserer 113 Patienten möglich (83 %). Bei den restlichen 19 Patienten war eine Malignitätsgradbestimmung zum Zeitpunkt des Stichtages wegen einer vorangegangenen Hormonbehandlung oder einer ausschließlich saugbioptischen Materialgewinnung nicht möglich.

Die Verteilung der Malignitätsgrade in unserem Krankengut zeigt Abbildung 6.

Abb. 6 Verteilung der histologischen Malignitätsgrade (n = 94)



Die größte Häufigkeit zeigt Grad 2, der bei 46 Patienten diagnostiziert wurde (49 %). Eine mittlere Häufigkeit zeigt Grad 1 bei 30 Patienten (32 %), die geringste Häufigkeit Grad 3 bei 18 Patienten (19 %).

10. Beziehung zwischen Malignitätsgrad und Alter der Patienten

Die Beziehung zwischen Alter der Patienten am Stichtag und Malignitätsgrad zeigt Tabelle 33.

Tab. 33 Alter und Malignitätsgrad (n = 94)

Alter	n	Grad 1	Grad 2	Grad 3
unter 50	1	/	1	/
51 - 55	1	1	/	/
56 - 60	12	4	3	5
61 - 65	14	4	6	4
66 - 70	27	9	16	2
71 - 75	21	6	10	5
76 - 80	13	4	7	2
über 80	5	2	3	/
insgesamt	94	30	46	18

Tabelle 34 zeigt die einzelnen Altersgruppen zu zwei Altersklassen von unter 50 bis 65 Jahren und von 66 bis über 80 Jahren zusammengefaßt.

Tab. 34 Alter und Malignitätsgrad (n = 94)

Altersklasse	n	Grad 1	Grad 2	Grad 3
bis 65 Jahre	28	9 (32 %)	10 (36 %)	9 (32 %)
66 Jahre und älter	66	21 (32 %)	36 (55 %)	9 (14 %)

Es zeigt sich eine statistisch nicht ganz signifikante Tendenz ($p = 5-10 \%$) zu erhöhter Häufigkeit von Malignitätsgrad 3 bei Patienten bis 65 Jahre. In höherem Alter begegnet man Malignitätsgrad 3 seltener.

11. Beziehung zwischen klinischem Stadium und Alter der Patienten

Wäre die Hypothese richtig, daß das Prostatakarzinom bei Patienten jüngeren Alters eine höhere biologische Aktivität besitzt als bei älteren Patienten, so müßte bei jüngeren Patienten das Karzinom am Stichtag im Durchschnitt ein höheres klinisches Stadium erreicht haben als bei älteren Patienten.

Tabelle 35 zeigt den Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und klinischem Stadium am Stichtag.

Tab. 35 Klinisches Stadium und Alter (n = 105)

Alter	n	klinisches Stadium				
		0	A	B	C	D
unter 50	1	1	0	0	0	0
51 - 55	2	0	0	2	0	0
56 - 60	14	2	0	5	3	4
61 - 65	17	2	1	6	3	5
66 - 70	31	4	0	16	5	6
71 - 75	20	5	1	9	3	2
76 - 80	15	2	2	4	5	2
über 80	5	2	0	2	0	1

Tabelle 36 zeigt die einzelnen Altersgruppen zu zwei Altersklassen von unter 50 bis 65 Jahren und von 66 bis über 80 Jahren zusammengefaßt.

Tab. 36 Klinisches Stadium und Alter (n = 105)

Altersklasse	n	klinisches Stadium				
		O	A	B	C	D
bis 65 Jahre	34	5 (15 %)	1 (3 %)	13 (38 %)	6 (18 %)	9 (26 %)
66 Jahre und älter	71	13 (18 %)	3 (4 %)	31 (44 %)	13 (18 %)	11 (15 %)

Tabelle 36 zeigt einen Trend zu einem höheren Anteil des klinischen Stadiums D in der unteren Altersklasse (26 % gegenüber 15 %).

Der Häufigkeitsunterschied läßt sich aber statistisch nicht sichern.

12. Beziehung zwischen Malignitätsgrad und klinischem Stadium

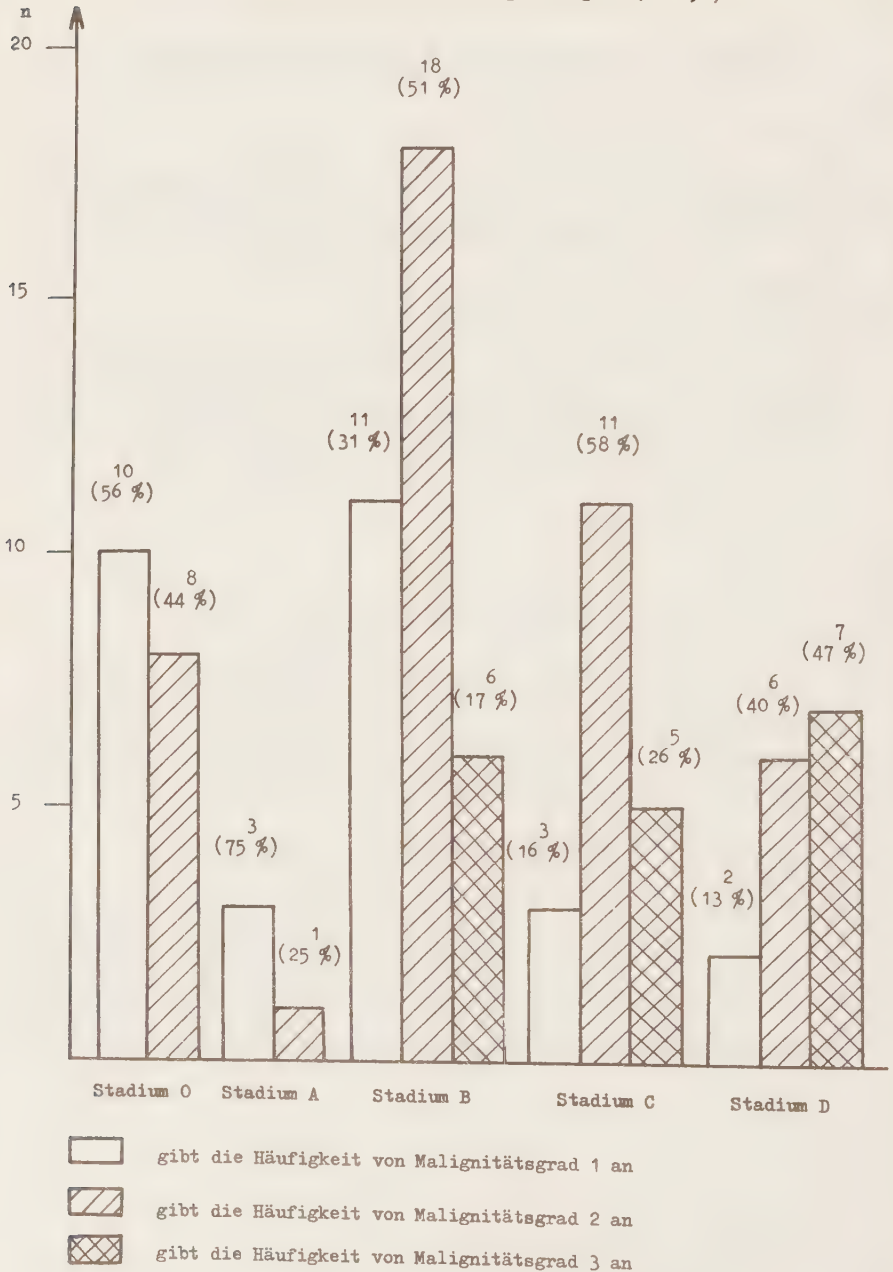
Die Beziehung zwischen klinischem Stadium des Karzinoms am Stichtag und histologischem Malignitätsgrad zeigt Tabelle 37 und Abbildung 7.

Bei drei Patienten war wohl eine Bestimmung des Malignitätsgrades möglich, nicht aber eine Bestimmung des klinischen Stadiums am Stichtag, so daß eine Anzahl von 91 Patienten verbleibt.

Tab. 37 Klinisches Stadium und Malignitätsgrad (n = 91)

klinisches Stadium	n	Grad 1	Grad 2	Grad 3
O	18	10 (56 %)	8 (44 %)	0
A	4	3 (75 %)	1 (25 %)	0
B	35	11 (31 %)	18 (51 %)	6 (17 %)
C	19	3 (16 %)	11 (58 %)	5 (26 %)
D	15	2 (13 %)	6 (40 %)	7 (47 %)

Abb. 7 Klinisches Stadium und Malignitätsgrad (n = 91)



Im klinischen Stadium O und A zeigen mehr als die Hälfte der Tumoren den Malignitätsgrad 1, keiner dieser Tumoren aber Malignitätsgrad 3. Mit zunehmendem klinischen Stadium sinkt der Anteil von Tumoren mit Malignitätsgrad 1 und steigt der Anteil von solchen mit Malignitätsgrad 3.

Tabelle 38 zeigt eine Zusammenfassung von klinischem Stadium O und A sowie von klinischem Stadium C und D.

Tab. 38 Klinisches Stadium und Malignitätsgrad (n = 91)

klinisches Stadium	n	Grad 1	Grad 2	Grad 3
O + A	22	13 (59 %)	9 (41 %)	0
B	35	11 (31 %)	18 (51 %)	6 (17 %)
C + D	34	5 (15 %)	17 (50 %)	12 (35 %)

Bei Zusammenfassung von klinischem Stadium O und A sowie von klinischem Stadium C und D ergibt die statistische Prüfung einen signifikanten Zusammenhang zwischen Malignitätsgrad und klinischem Stadium ($p = 5\%$).

Die Abbildungen 8 bis 10 zeigen den Anteil der einzelnen klinischen Stadien innerhalb jedes Malignitätsgrades.

Abb. 8 Klinische Stadien bei Malignitätsgrad 1 (n = 29)

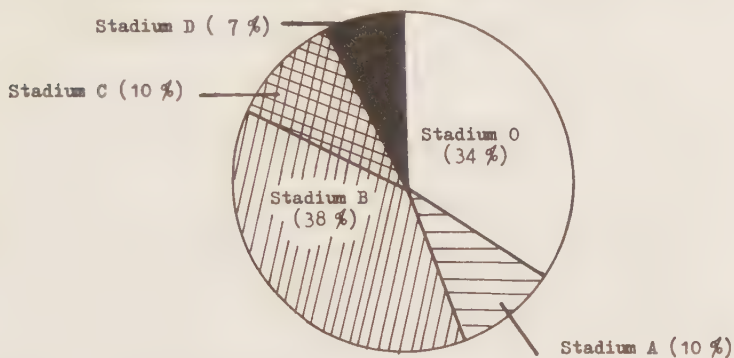


Abb. 9 Klinische Stadien bei Malignitätsgrad 2 (n = 44)

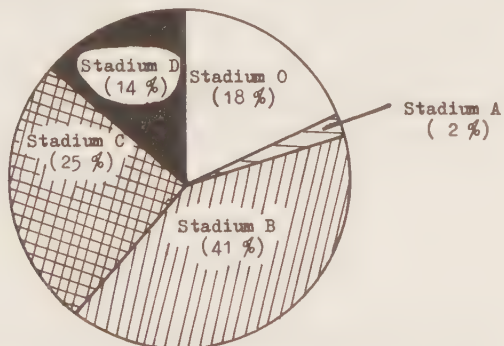


Abb. 10 Klinische Stadien bei Malignitätsgrad 3 (n = 18)

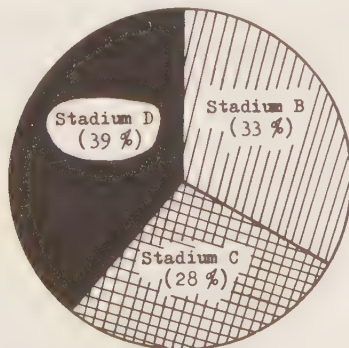


Tabelle 39 faßt die Abbildungen 8 bis 10 zusammen.

Tab. 39 Malignitätsgrad und klinisches Stadium (n = 91)

histologischer Malignitätsgrad	n	klinisches Stadium		
		O + A	B	C + D
1	29	13 (45 %)	11 (38 %)	5 (17 %)
2	44	9 (20 %)	18 (41 %)	17 (39 %)
3	18	0	6 (33 %)	12 (67 %)
insgesamt	91	22	35	34

$$\chi^2 = 17,21 \quad f = 4$$

Die statistische Prüfung für den Zusammenhang von histologischem Malignitätsgrad und klinischem Stadium ergibt statistische Signifikanz ($p = 1\%$). Mit ansteigendem Malignitätsgrad sind die Tumoren auch weiter vorgeschritten.

13. Zusammenfassung von Malignitätsgrad und klinischem Stadium zu einer "Prognostischen Kategorie"

In Anlehnung an MELLINGER et al 1967 (68) sollen die beiden das Schicksal des Patienten wesentlich bestimmenden Faktoren Malignitätsgrad und klinisches Stadium zu einer prognostischen Kategorie (PK) zusammengefaßt werden, um mit dieser möglicherweise ein hinsichtlich der Überlebenszeit des einzelnen Patienten aussagekräftigeres und innerhalb des Krankengutes besser differenzierendes Kriterium zu erhalten.

Will man Malignitätsgrad und klinischem Stadium etwa gleiches Gewicht geben, kann man die prognostische Kategorie für den einzelnen Patienten nach folgender Formel bestimmen:

$$PK = 2 \times \text{Malignitätsgrad} + \text{klinisches Stadium} - 2$$

Malignitätsgrade und klinische Stadien werden wie folgt bewertet:

Malignitätsgrad 1:	1	klinisches Stadium 0:	1
2:	2	A:	2
3:	3	B:	3
		C:	4
		D:	5

Auf diese Weise ergeben sich 9 prognostische Kategorien, die niedrigste, mit der besten Prognose, ist 1, die höchste, mit der schlechtesten Prognose, ist 9.

Die Aufteilung des Patientengutes auf die einzelnen prognostischen Kategorien zeigt Tabelle 39.

Bei einem Patienten der prognostischen Kategorie 7 war die Überlebenszeit nicht bekannt, so daß für die statistische Berechnung 90 Patienten verbleiben. Um anhand größerer Zahlen den Wert einer prognostischen Kategorie hinsichtlich ihrer Differenzierungsfähigkeit durch die Überlebensraten besser überprüfen zu können, sollen die neun prognostischen Kategorien zu drei Gruppen zusammengefaßt werden, wie dies der rechte Teil der Tabelle 39 zeigt.

Tab. 39 Prognostische Kategorien (n = 90)

prognostische Kategorie	n	%	zusammengefaßte prognostische Gruppen
1	10	11 %	32 (36 %)
2	3	3 %	
3	19	21 %	
4	4	4 %	35 (39 %)
5	20	22 %	
6	11	12 %	
7	11	12 %	23 (26 %)
8	5	6 %	
9	7	8 %	

14. Patienten mit parallel zum Prostatakarzinom vorhandenen

weiteren Tumoren

In unserem Krankengut fand sich bei 7 Patienten (6 %) neben dem morphologisch diagnostizierten Prostatakarzinom ein weiterer Tumor und zwar bei 3 Patienten ein invasives Übergangszellkarzinom der Harnblase, bei 1 Patienten ein nicht invasives Übergangszellkarzinom der Harnblase, bei 1 Patienten ein hypernephroides Nierenkarzinom, bei 1 Patienten ein Magenkarzinom sowie bei 1 Patienten ein Bronchialkarzinom.

15. Therapeutische Maßnahmen

Einen Überblick über die Häufigkeit und Art der einzelnen therapeutischen Maßnahmen und ihrer Kombinationen, die bei unseren Patienten zur Anwendung kamen, gibt Tabelle 40.

Tab. 40 Therapie (n = 113, davon 18 Patienten mit "incidental carcinoma",
95 Patienten mit klinisch manifestem Karzinom)

Art der Therapie	Pat. mit incidental carcinoma	Pat. mit manifestem Karzinom	insgesamt
medikamentöse Hormontherapie	11 (61 %)	56 (59 %)	67 (59 %)
medikamentöse Hormontherapie und bilaterale Orchiektomie	2 (11 %)	19 (20 %)	21 (19 %)
nur bilaterale Orchiektomie	1 (6 %)	0	1 (1 %)
Bestrahlung			
mit medikamentöser Hormontherapie	0	3 (3 %)	3 (3 %)
mit medikamentöser Hormontherapie und bi- lateraler Orchiektomie	0	2 (2 %)	2 (2 %)
radikale Prostatektomie			
allein	1 (6 %)	1 (1 %)	2 (2 %)
vorher medikamentöse Hormonbehandlung	0	1 (1 %)	1 (1 %)
vorher medikamentöse Hormonbehandlung, nach- her bilaterale Orchi- ektomie u. Bestrahlung	0	1 (1 %)	1 (1 %)
keine spezifische Karzinom- therapie (keine Therapie, nur TUR oder Enukleation)	3 (17 %)	2 (2 %)	5 (4 %)
keine hinreichenden Angaben	0	10 (11 %)	10 (9 %)
n	18	95	113

Die häufigste therapeutische Maßnahme ist die medikamentöse Hormontherapie, die bei etwa 60 % unserer Patienten angewandt wurde.

An zweiter Stelle steht die medikamentöse Hormontherapie gemeinsam mit bilateraler Orchiektomie bei 19 % unserer Patienten. In der ersten Gruppe finden sich 11 Patienten, in der zweiten Gruppe 2 Patienten mit einem incidental carcinoma.

Die alleinige bilaterale Orchiektomie wurde bei einem Patienten mit einem incidental carcinoma durchgeführt.

Bei 4 Patienten wurde eine radikale Prostatektomie durchgeführt, darunter befindet sich ein Patient mit einem incidental carcinoma.

Bei 6 Patienten, darunter 3 Patienten mit Fernmetastasen, wurde eine Bestrahlung durchgeführt. Bei einem Patienten erfolgte die Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie.

Bei 5 Patienten, darunter 3 Patienten mit einem incidental carcinoma, wurden keine therapeutischen Maßnahmen angewandt.

16. Erfahrungen mit radikaler Prostatektomie

In unserem Krankengut fanden sich 4 Patienten, bei denen eine radikale Prostatektomie vorgenommen worden war.

Einen Überblick in Bezug auf Alter der Patienten, klinisches Stadium, Vorsorge, Malignitätsgrad, regionale Ausbreitung, lokale Radikalität und Lymphknotenbefall gibt Tabelle 41.

Tab. 41 Patienten mit radikaler Prostataktomie (n = 4)

Alter	Vorsorge	klinisches Stadium	Malignitätsgrad	regionale Ausbreitung	lokale Radikalität	Lymphknotenbefall
63	ja	A	1	ein Lappen	radikal	keine Metastasen
56	ja	B	3	Nachbarschaft	unradikal	keine Lymphknoten untersucht
49	nein	O*	2	ein Lappen	radikal	keine Metastasen
51	nein	B	1	Nachbarschaft	radikal	keine Lymphknoten untersucht

* incidental carcinoma bei primärer TUR

Bei diesen Patienten liegt das Alter, zum Teil erheblich, unter dem Mittelwert der Altersverteilung unseres gesamten Krankengutes (68 Jahre). Es fällt auf, daß sich immerhin zwei Vorsorgepatienten darunter befinden.

Bei 3 von 4 Patienten konnte die Prostataktomie lokal radikal durchgeführt werden. Beim vierten Patienten handelt es sich um ein Karzinom des höchsten Malignitätsgrades. Bei zwei Patienten mit lokaler Radikalität konnten keine Lymphknotenmetastasen festgestellt werden, beim dritten Patienten mit lokaler Radikalität waren keine Lymphknoten untersucht worden.

Bei 2 von 4 Patienten stimmen klinisches Stadium und morphologisch festgestellte regionale Ausbreitung überein, bei den beiden anderen Patienten ist ein direkter Vergleich schlecht möglich, da bei diesen die radikale Prostataktomie erst 5 bzw. 11 Wochen nach dem Stichtag vorgenommen wurde.

17. Änderung des histologischen Malignitätsgrades im Krankheits-
verlauf

In unserem Krankengut fanden sich 8 Patienten, bei denen im Krankheitsverlauf der histologische Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms vom Pathologen unterschiedlich angegeben wurde.

Eine Übersicht gibt Tabelle 42.

Tab. 42 Unterschiedlicher histologischer Malignitätsgrad im Krankheitsverlauf (n = 8)

Erstbefund		Zweitbefund		dazwischen- liegende Zeit in Monaten	dazwischen stattgefundene Therapie
Untersuchungs- material	Malignitäts- grad	Untersuchungs- material	Malignitäts- grad		
Stanze	2	TUR	1	3	medikamentöse Hormontherapie
TUR	2	TUR	1	12	Orchiektomie
TUR	2	TUR	1	18	medikamentöse Hormontherapie
Stanze	3	TUR	2 (Pflasterzell- metaplasie)	11	medikamentöse Hormontherapie + Orchiektomie
Stanze	3	TUR	2 (regressive Veränderungen)	42	medikamentöse Hormontherapie
Stanze	1 (regressive Veränderungen)	TUR	2	1	medikamentöse Hormontherapie
Stanze	2	TUR	3	1	medikamentöse Hormontherapie
TUR	1	radikale Prostatektomie	2	2	medikamentöse Hormontherapie

Bei 5 von 8 Patienten fand sich bei der zweiten histologischen Untersuchung ein niedrigerer Malignitätsgrad, davon bei 3 Patienten Grad 1 nach Grad 2, bei 2 Patienten Grad 2 nach Grad 3. Bei den letzten beiden Patienten waren histologisch auch regressive Veränderungen erkennbar. Die zwischen den beiden morphologischen Diagnosen liegende Zeit reicht von 3 Monaten bis 42 Monate. Bei jedem dieser Patienten hat in der Zwischenzeit eine Therapie entweder in Form medikamentös zugeführter Hormone oder in Form einer bilateralen Orchiektomie stattgefunden.

Bei 3 Patienten zeigte sich bei der zweiten histologischen Untersuchung ein höherer Malignitätsgrad und zwar bei 2 Patienten Grad 2 nach Grad 1, bei 1 Patienten Grad 3 nach Grad 2.

Als Ursache der unterschiedlichen Beurteilung des histologischen Malignitätsgrades ist wohl in erster Linie die unterschiedliche und bei Stenzen wie TUR immer nur partielle Materialauswahl anzunehmen. Wenn in einem Tumor die Struktur und die Anaplasie örtlich wechseln, so ist eine verbindliche Beurteilung theoretisch nur möglich, wenn der gesamte Tumor vollständig histologisch beurteilt wird. Doch zeigt die Erfahrung, insbesondere die gute Korrelation zwischen Malignitätsgrad und Prognose, daß die durch Material bedingten Fehlermöglichkeiten ohne wesentliche Bedeutung sind (vergl. S. 136).

18. Endergebnisse

Die Berechnung der Überlebensraten stützt sich auf die Angaben für 111 unserer 113 Patienten. Bei zwei Patienten konnte nicht ermittelt werden, ob sie noch leben bzw. wann sie gestorben sind.

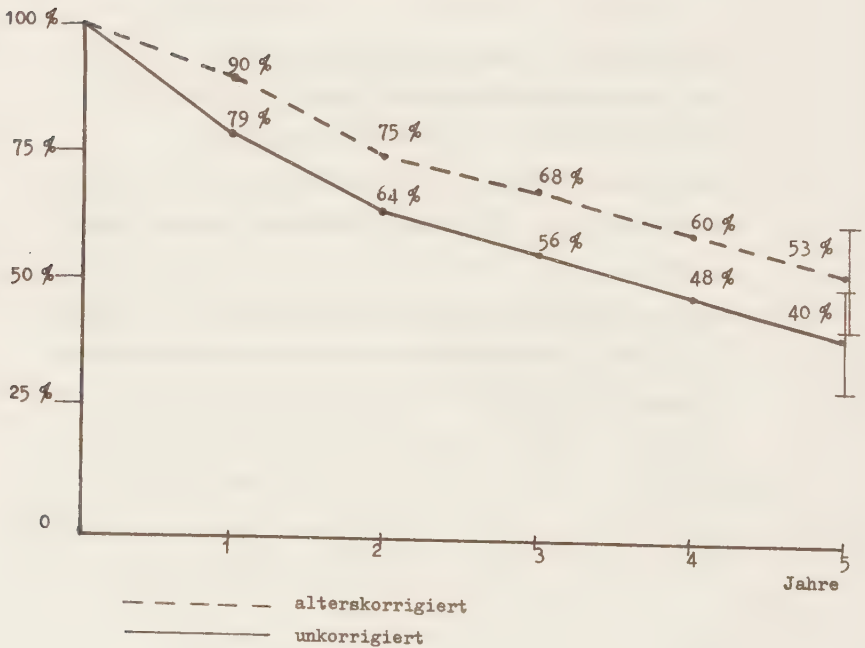
Die Überlebensraten wurden für unsere Patienten hinsichtlich folgender Gesichtspunkte berechnet und auf statistische Signifikanz überprüft:

1. Überlebensraten für das gesamte Krankengut
2. Überlebensraten für die einzelnen klinischen Stadien
3. Überlebensraten für die einzelnen Malignitätsgrade
4. Überlebensraten für die einzelnen prognostischen Kategorien sowie für die Gruppen der prognostischen Kategorien 1 bis 3, 4 bis 6 und 7 bis 9
5. Überlebensraten für Patienten mit medikamentöser Hormontherapie und für Patienten mit medikamentöser Hormontherapie und zusätzlicher bilateraler Orchiektomie.

a) Überlebensraten für das gesamte Krankengut

Die Überlebensraten für das gesamte Krankengut zeigt Abbildung 11.
Es ist die doppelte Standardabweichung eingezeichnet.

Abb. 11 Unkorrigierte und alterskorrigierte Überlebenskurve für
das gesamte Krankengut ($n = 111$)



Die 5-Jahre-Überlebensrate für das gesamte Krankengut beträgt 40 % (± 10 %), die alterskorrigierte 5-Jahre-Überlebensrate 53 % (± 10 %).

Es fällt auf, daß die Überlebenskurve bis zum ersten Jahr am steilsten abfällt, dann flacher wird, um ab dem zweiten Jahr in eine Gerade überzugehen. Die Hälfte unserer Patienten ist nach etwa 3 Jahren und acht Monaten verstorben.

b) Überlebensraten für die einzelnen klinischen Stadien

Die Überlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Stadium zeigt Tabelle 43.

Tab. 43 5-Jahre-Überlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Stadium

klinisches Stadium	n	unkorrigiert	alterskorrigiert
O	18	60 % ($\pm$ 24 %)	88 % ($\pm$ 24 %)
A	4	/	/
B	43	39 % ($\pm$ 16 %)	53 % ($\pm$ 16 %)
C	19	34 % ($\pm$ 23 %)	47 % ($\pm$ 24 %)
D	19	18 % ($\pm$ 19 %)	24 % ($\pm$ 19 %)
O - A	22	57 % ($\pm$ 22 %) (*)	85 % ($\pm$ 22 %) (**)
B - D	81	33 % ($\pm$ 11 %) (*)	44 % ($\pm$ 11 %) (**)
O - B	65	45 % ($\pm$ 13 %) (*)	63 % ($\pm$ 13 %) (**)
C - D	38	26 % ($\pm$ 15 %) (*)	35 % ($\pm$ 15 %) (**)

Unterschied: (*) statistisch verdächtig (p = 5 - 10 %)

(**) statistisch signifikant (p = 1 %)

Man erkennt das Absinken der 5-Jahre-Überlebensrate mit zunehmendem klinischen Stadium. Die Gruppe klinisches Stadium 0 und A unterscheidet sich von den übrigen klinischen Stadien in der alterskorrigierten 5-Jahre-Überlebensrate statistisch signifikant ($p = 1 \%$). Gleiches gilt beim Vergleich der klinischen Stadien 0 bis B mit den klinischen Stadien C und D. Die jeweiligen Unterschiede in den unkorrigierten 5-Jahre-Überlebensraten sind nur auf statistische Signifikanz verdächtig (p etwas größer als 5%).

c) Überlebensraten für die einzelnen Malignitätsgrade

Die 5-Jahre-Überlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Malignitätsgrad sowie das Ergebnis der statistischen Auswertung zeigt Tabelle 44.

Tab. 44 5-Jahre-Überlebensrate in Abhängigkeit vom histologischen Malignitätsgrad (n = 93)

histologischer Malignitätsgrad	n	unkorrigiert	alterskorrigiert
1	30	59 % ($\pm$ 18 %)	83 % ($\pm$ 18 %)
2	46	26 % ($\pm$ 14 %)	38 % ($\pm$ 14 %)
3	17	28 % ($\pm$ 22 %)	37 % ($\pm$ 22 %)
1	30	59 % ($\pm$ 18 %) (**)	83 % ($\pm$ 18 %) (**)
2 + 3	63	26 % ($\pm$ 12 %) (**)	37 % ($\pm$ 12 %) (**)

Unterschied: (**) statistisch signifikant (p = 1 %)

Die 5-Jahre-Überlebensraten für Grad 2 und Grad 3 unterscheiden sich nicht, wohl aber findet sich bei Malignitätsgrad 1 eine statistisch signifikant höhere Überlebensrate ($p = 1\%$) als bei Malignitätsgrad 2 und 3. Dies gilt für unkorrigierte wie für alterskorrigierte Raten.

d) Überlebensraten für die prognostischen Kategorien

Die 5-Jahre-Überlebensraten für die einzelnen prognostischen Kategorien zeigt Tabelle 45.

Tab. 45 5-Jahre-Überlebensraten in Abhängigkeit von prognostischen Kategorien (kombinierte Bewertung von klinischem Stadium und histologischem Malignitätsgrad, siehe S. 119; n = 90)

prognostische Kategorie	n	unkorrigiert	alterskorrigiert
1 + 2	13	69 % ($\pm$ 26 %)	100 % ($\pm$ 26 %)
3	19	55 % ($\pm$ 24 %)	77 % ($\pm$ 24 %)
4	4	/	/
5	20	14 % ($\pm$ 16 %)	19 % ($\pm$ 16 %)
6	11	34 % ($\pm$ 30 %)	49 % ($\pm$ 30 %)
7	11	37 % ($\pm$ 33 %)	54 % ($\pm$ 33 %)
8 + 9	12	13 % ($\pm$ 22 %)	17 % ($\pm$ 22 %)

Im wesentlichen erkennt man den Trend: mit zunehmender prognostischer Kategorie werden die (unkorrigierten und alterskorrigierten) 5-Jahre-Überlebensraten ungünstiger.

In Tabelle 46 sind die prognostischen Kategorien zu 3 bzw. zu 2 Gruppen zusammengefaßt.

Tab. 46 5-Jahre-Überlebensraten in Abhängigkeit von verschiedenen Gruppen prognostischer Kategorien (n = 90)

prognostische Kategorien	n	unkorrigiert	alterskorrigiert
1 - 3	32	59 % ($\pm$ 18 %)	85 % ($\pm$ 18 %)
4 - 6	35	24 % ($\pm$ 15 %)	33 % ($\pm$ 15 %)
7 - 9	23	25 % ($\pm$ 19 %)	34 % ($\pm$ 19 %)
1 - 4	36	59 % ($\pm$ 17 %) (**)	85 % ($\pm$ 17 %) (**)
5 - 9	54	22 % ($\pm$ 12 %) (**)	30 % ($\pm$ 12 %) (**)

Unterschied: (**) statistisch signifikant (p = 1 %)

Die Gruppe der prognostischen Kategorien 1 bis 4 zeichnet sich durch eine ganz wesentlich bessere Prognose aus als alle anderen prognostischen Kategorien. Dabei ist der Unterschied sowohl der unkorrigierten wie der alterskorrigierten 5-Jahre-Überlebensrate statistisch signifikant (p = 1 %).

e) Überlebensraten und Therapie

Wie früher (S. 123, Tab. 40) dargestellt, wurde die größte Zahl unserer Patienten mit Prostatakarzinom konservativ behandelt. Dabei wurde entweder eine nur medikamentöse Hormontherapie vorgenommen oder aber eine bilaterale Orchiectomie und zusätzliche medikamentöse Hormontherapie durchgeführt. Alle anderen Therapiearten wurden zu selten angewandt, als daß eine vergleichende Aussage über die Resultate möglich wäre.

In Tabelle 47 sind die 5-Jahre-Überlebensraten nach alleiniger medikamentöser Hormontherapie bzw. nach bilateraler Orchiectomie und medikamentöser Hormontherapie zusammengestellt.

Tab. 47 5-Jahre-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Therapie
(n = 87)

Therapie	n	unkorrigiert	alterskorrigiert
medikamentöse Hormontherapie allein	66	36 % ($\pm$ 12 %) (*)	52 % ($\pm$ 12 %) (**)
bilaterale Orchiektomie + medikamentöse Hormontherapie	21	60 % ($\pm$ 23 %) (*)	80 % ($\pm$ 23 %) (**)

Unterschied: (*) statistisch verdächtig (p = 5 - 10 %)
(**) statistisch signifikant (p = 5 %)

Es zeigt sich eine beträchtlich höhere 5-Jahre-Überlebensrate, wenn auch eine bilaterale Orchiektomie durchgeführt wurde. Es war daher zu prüfen, ob sich zwischen den Gruppen nur medikamentöser Hormontherapie und bilateraler Orchiektomie mit medikamentöser Hormontherapie Unterschiede in prognostischen Faktoren wie klinischem Stadium

und Malignitätsgrad finden. Die entsprechenden Daten sind in
Tabelle 48 dargestellt.

Tab. 48 Klinisches Stadium, histologischer Malignitätsgrad und
prognostische Kategorie bei unterschiedlich behandelten
Patientengruppen (n = 87)

	bilaterale Orchiektomie + medikamentöse Hormontherapie	medikamentöse Hormontherapie allein
n	21	66
klinisches Stadium		
0	2	11
A	2 (10 %)	13 (20 %)
B	7	29
C	7	8
D	4	10
unbekannt	1	6
histologischer Malignitätsgrad		
1	4 (19 %)	20 (30 %)
2 + 3	11	35
nicht bestimmt	6	11
prognostische Kategorie		
1 - 4	4 (19 %)	23 (35 %)
5 - 9	11	30
nicht bestimmbar	6	13

Man erkennt, daß bei den Patienten, die nur medikamentöse Hormontherapie erhielten (keine Orchiektomie), die prognostisch günstigen klinischen Stadien und der prognostisch günstige Malignitätsgrad 1 häufiger vertreten sind. Trotzdem sind die Therapieergebnisse schlechter als bei den Patienten, bei denen neben der medikamentösen Hormontherapie auch eine bilaterale Orchiektomie durchgeführt worden war. Die günstigeren Ergebnisse bei Behandlung mit Orchiektomie und medikamentöser Hormontherapie können also nicht auf etwaige günstigere Zusammensetzung des entsprechenden Krankengutes zurückgeführt werden, sondern müssen als Folge dieser Therapie gewertet werden.

V) Zusammenfassung

1. Das untersuchte Krankengut verteilt sich hinsichtlich des Alters annähernd normal mit einem Häufigkeitsmaximum im Intervall zwischen 66 und 70 Jahren.
2. Es findet sich eine deutliche Häufung des klinischen Stadiums B (42 %). Incidental carcinomas sind mit 17 % in unserem Krankengut relativ häufig.
3. Erhöhte Phosphatasewerte lassen Stadium O und A mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen; bei normalen Phosphatasewerten sind Fernmetastasen mit etwa 75 % Wahrscheinlichkeit auszuschließen.
4. Beim Auftreten extraossärer Fernmetastasen handelt es sich bevorzugt um Karzinome von Malignitätsgrad 3. Extraossäre Metastasen machen 20 % aller Fernmetastasen aus.
5. Stauungszeichen in der Ausscheidungsurographie sind im klinischen Stadium C in 50 %, im klinischen Stadium D in 25 % der Fälle zu erwarten.

6. Die Stanzbiopsie erweist sich in unserem Krankengut gegenüber der Saugbiopsie als überlegen.
7. Etwa 50 % der Tumoren zeigen histologischen Malignitätsgrad 2, etwa 30 % Grad 1 und etwa 20 % Grad 3.
8. Bei Patienten bis 65 Jahre findet sich Malignitätsgrad 3 in 32 %, bei älteren Patienten nur in 14 %. Dieser Unterschied ist auf statistische Signifikanz verdächtig ($p = 5 - 10 \%$).
9. Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen histologischem Malignitätsgrad und klinischem Stadium. Mit ansteigendem Malignitätsgrad sind die Tumoren weiter fortgeschritten.
10. Für das gesamte Krankengut beträgt die 5-Jahre-Überlebensrate unkorrigiert 40 % ($\pm 10 \%$), alterskorrigiert 53 % ($\pm 10 \%$).
11. Die (unkorrigierten wie alterskorrigierten) 5-Jahre-Überlebensraten zeigen eine klare Abhängigkeit vom klinischen Stadium. So betragen die alterskorrigierten 5-Jahre-Überlebensraten im Stadium 0 88 % ($\pm 24 \%$), im Stadium B 53 % ($\pm 16 \%$), im Stadium C 47 % ($\pm 24 \%$) und im Stadium D 24 % ($\pm 19 \%$).

12. Die 5-Jahre-Überlebensraten zeigen auch statistisch signifikante Abhängigkeit vom histologischen Malignitätsgrad: die alterskorrigierte 5-Jahre-Überlebensrate bei Malignitätsgrad 1 beträgt 83 % (± 18 %), bei Malignitätsgrad 2 und 3 37 % (± 12 %).
13. Zur prognostischen Beurteilung bewährt sich die Einführung sogenannter prognostischer Kategorien, welche klinisches Stadium und histologischen Malignitätsgrad berücksichtigen.
14. Bilaterale Orchiektomie mit medikamentöser Hormontherapie erweist sich gegenüber alleiniger medikamentöser Hormontherapie als erfolgreicher. Der Unterschied für die alterskorrigierte 5-Jahre-Überlebensrate ist statistisch signifikant ($p = 5$ %).

VI) Literaturverzeichnis

- (1) Albers, D.D., McDonald, J.R., Thompson, G.J.: Carcinoma cells
in prostatic secretions. JAMA 139, 299-303 (1949)

- (2) Albertini von, A.: Histologische Geschulst Diagnostik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955, 305-315

- (3) Andersson, L., Jönsson, G., Brunk, U.: Puncture biopsy of the
prostate in the diagnosis of prostatic cancer.
Scand. J. Urol. Nephrol. 1, 227-234 (1967)

- (4) Andersson, W.A.D.: Pathology, 5th edn., Mosby, St. Louis 1966,
669-670

- (5) Bailar, J.C., Mellinger, G.T., Gleason, D.F.: Survival rates
of patients with prostatic cancer, tumor stage,
and differentiation - preliminary report.
Cancer Chemother. Rep. 50, 129-136 (1966)

- (6) Barnes, R.W.: Results of palliative treatment of early
carcinoma of the prostate. J. Urol. 70, 489-490
(1953)

- (7) Barnes, R.W.: Survival with conservative therapy. JAMA 210,
331-332 (1969)

- (8) Barnes, R.W., Bergman, R.T., Hadley, H.L., Dick, A.L.: Early
prostatic cancer: Long-term results with conser-
vative treatment. J. Urol. 102, 88-90 (1969)
- (9) Barnes, R.W., Ninan, C.A.: Carcinoma of the prostate: Biopsy
and conservative therapy. J. Urol. 108,
897-900 (1972)
- (10) Bauer, W.C., McGavran, M.H., Carlin, M.R.: Unsuspected
carcinoma of the prostate in suprapubic prostat-
ectomy specimens. Cancer 13, 370-378 (1960)
- (11) Belt, E., Schroeder, F.H.: Total perineal prostatectomy for
carcinoma of the prostate. J. Urol. 107,
91-96 (1972)
- (12) Berlin, B.B., Cornwell, P.M., Connelly, R.R., Eisenberg, H.:
Radical perineal prostatectomy for carcinoma of
the prostate: Survival in 143 cases treated from
1935 to 1958. J. Urol. 99, 97-101 (1968)
- (13) Broders, A.C.: Epithelioma of the genito-urinary organs.
Ann. Surg. 75, 574-609 (1922)
- (14) Broders, A.C.: The grading of carcinoma. Minnesota Med. 8,
726 (1925)
- (15) Byar, D.P., Mostofi, F.K.: Cancer of the prostate in men less
than 50 years old: An analysis of 51 cases.
J. Urol. 102, 726-733 (1969)

- (16) Byar, D.P., Mostofi, F.K. and the Veterans Administration
Cooperative Urological Research Group: Carcinoma
of the prostate: Prognostic evaluation of certain
pathologic features in 208 radical prostat-
ectomies. Cancer 29, 5-13 (1972)

- (17) Carlton, C.E., Dawoud, F., Hudgins, P., Scott, R.: Irradiation
treatment of carcinoma of the prostate: A pre-
liminary report based on 8 years of experience.
J. Urol. 108, 924-927 (1972)

- (18) Cook, G.B., Watson, F.R.: A comparison by age of death rates
due to prostate cancer alone. J. Urol. 100,
669-671 (1968)

- (19) Correa, R.J., Anderson, R.G., Gibbons, R.P., Mason, J.T.:
Latent carcinoma of the prostate - why the
controversy ? J. Urol. 111, 644-646 (1974)

- (20) Corriere, J.N., Cornog, J.L., Murphy, J.J.: Prognosis in
patients with carcinoma of the prostate.
Cancer 25, 911-918 (1970)

- (21) Culp, O.S.: Radical perineal prostatectomy: Its past, present
and possible future. J. Urol. 98, 618-626 (1968)

- (22) Culp, O.S., Meyer, J.J.: Radical prostatectomy in the treatment
of prostatic cancer. Cancer 32, 1113-1118 (1973)

- (23) Dees, J.E.: Radical perineal prostatectomy for carcinoma.
J. Urol. 104, 160-162 (1970)
- (24) Dhom, G.: Differentialdiagnostische Probleme des Prostata-
carcinoms (Erfahrungen mit dem Prostatacarcinom-
Register). Beitr. Path. Bd. 153, 203-220 (1974)
- (25) Dube, V.E., Farrow, G.M., Greene, L.F.: Prostatic adenocarcinoma
of ductal origin. Cancer 32, 402-409 (1973)
- (26) Edwards, C.N., Steinhorsson, E., Nicholson, D.: An autopsy
study of latent prostatic cancer. Cancer 6,
531-554 (1953)
- (27) Ekman, H., Hedberg, K., Persson, P.S.: Cytological versus histo-
logical examination of needle biopsy specimens
in the diagnosis of prostatic cancer.
Brit. J. Urol. 39, 544-548 (1967)
- (28) Emmett, J.L., Greene, L.F., Papantoniou, A.: Endocrine therapy
in carcinoma of the prostate gland: 10-year sur-
vival studies. J. Urol. 83, 471-484 (1960)
- (29) Epstein, N.A., Fatti, L.P.: Prostatic carcinoma. Some morpholo-
gical features affecting prognosis.
Cancer 37, 2455-2465 (1976)
- (30) Esposti, P.L.: Funktionscytologisk malignitetsgradering vid
prostatacancer. Nord. Med. 78, 1308 (1967)

- (31) Esposti, P.L.: Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy. Scand. J. Urol. Nephrol. 5, 199-209 (1971)
- (32) Evans, N., Barnes, R.W., Brown, A.F.: Carcinoma of the prostate. Correlation between the histologic observations and the clinical course. Arch. Path. (Chic.) 34, 473-483 (1942)
- (33) Faul, P., Praetorius, M.: Die cytologische Diagnose des Prostatacarcinoms und seine verschiedenen Malignitätsgrade. Urologe A 12 (1973)
- (34) Faul, P.: Die Vorsorgeuntersuchung beim Mann. Z. Allg.-Med. 52 365-369 (1976)
- (35) Fergusson, J.D., Franks, L.M.: The response of prostatic carcinoma to oestrogen treatment. Brit. J. Surg. 40, 422-428 (1953)
- (36) Flocks, R.H.: Combination therapy for localized prostatic cancer. J. Urol. 89, 889-894 (1963)
- (37) Flocks, R.H.: Clinical cancer of the prostate. JAMA 193, 559-562 (1965)
- (38) Flocks, R.H.: Carcinoma of the prostate. J. Urol. 101, 741-749 (1969)

- (46) Greene, L.F., Simon, H.B.: Occult carcinoma of the prostate.
JAMA 158, 1494-1498 (1955)
- (47) Hanash, K.A., Utz, D.C., Cook, E.N., Taylor, W.F., Titus, J.L.:
Carcinoma of the prostate: A 15-year followup.
J. Urol. 107, 450-453 (1972)
- (48) Hermanek, P.: Malignitätsgradbestimmung beim Prostatakarzinom.
Unveröffentlichte Daten 1978
- (49) Hudson, H.C., Howland, R.L.: Radical retropubic prostatectomy
for cancer of the prostate. J. Urol. 108,
944-947 (1972)
- (50) Hudson, P.B., Finkle, A.L., Totten, R.: A classification of
adenocarcinoma of the prostate gland.
Cancer 5, 1225-1228 (1952)
- (51) Hudson, P.B.: Prostatic cancer. XIV. Its incidence, extent and
behavior in 686 men studied by prostatic biopsy.
J. Amer. Geriat. Soc. 5, 338-350 (1957)
- (52) Jewett, H.J.: Radical perineal prostatectomy for carcinoma.
JAMA 156, 1039-1041 (1954)
- (53) Jewett, H.J., Bridge, R.W., Gray, G.F., Shelley, W.M.: The pal-
pable nodule of prostatic cancer. JAMA 203,
403-406 (1968)

- (54) Jewett, H.J., Eggleston, J.C., Yawn, D.H.: Radical prostatectomy in the management of carcinoma of the prostate: Probable causes of some therapeutic failures. J. Urol. 107, 1034-1040 (1972)
- (55) Kahler, J.E.: Carcinoma of the prostate gland: Pathologic study. J. Urol. 41, 557-574 (1939)
- (56) Kaufman, J.J., Schultz, J.I.: Needle biopsy of the prostate: A re-evaluation. J. Urol. 87, 164-168 (1962)
- (57) Khalifa, N.M., Jarman, W.D.: A study of 48 cases of incidental carcinoma of the prostate followed 10 years or longer. J. Urol. 116, 329-331 (1976)
- (58) Kirchheim, D., Niles, M. R., Frankus, E., Hodges, C.V.: Correlative histochemical and histological studies on thirty radical prostatectomy specimens. Cancer 19, 1683-1696 (1966)
- (59) Kopecky, A.A., Laskowski, T.Z., Scott, R.: Radical retropubic prostatectomy in the treatment of prostatic carcinoma. J. Urol. 103, 641-644 (1970)
- (60) Mason, M.K.: The cytology of the prostate. In Damforth, J.: Cytological diagnosis in medical practice. 1st edn., Churchill, London 1966, 196-218

- (61) McCullough, D.L., Prout, G.R., Daly, J.J.: Carcinoma of the prostate and lymphatic metastases. J. Urol. 111, 65-71 (1974)
- (62) McGowan, D.G.: Radiation therapy in the management of localized carcinoma of the prostate. Cancer 39, 98-103 (1977)
- (63) McLaughlin, A.P., Saltzstein, S.L., McCullough, D.L., Gittes, R.F.: Prostatic carcinoma: Incidence and location of unsuspected lymphatic metastases. J. Urol. 115, 89-94 (1976)
- (64) McNeal, J.E.: Morphogenesis of prostatic carcinoma. Cancer 18, 1659-1666 (1965)
- (65) McNeal, J.E.: Origin and development of carcinoma in the prostate. Cancer 23, 24-34 (1969)
- (66) Melicow, M.M.: Cancer of the prostate: Concepts and guide lines in histological diagnosis. J. Urol. 95, 791-800 (1966)
- (67) Mellin, P.: Klinik und Therapie des Prostatakarzinoms. Med. Welt 27/21, 1051-1055 (1976)
- (68) Mellinger, G.T., Gleason, D., Bailar, J.: The histology and prognosis of prostatic cancer. J. Urol. 97, 331-337 (1967)

- (69) Möbius, G., Schneider, H.-J., Hesse, P.: Zum biologischen Verhalten des Prostatacarcinoms in Abhängigkeit vom histologischen Typ. Z. Krebsforsch. 64, 267-277 (1961)
- (70) Montgomery, T.R., Whitlock, G.F., Nohlgren, J.E., Lewis, A.M.: What becomes of the patient with latent or occult carcinoma of the prostate. J. Urol. 86, 655-658 (1961)
- (71) Mostofi, F.K.: Carcinoma of the prostate. In Riches, E. (Ed.): Modern trends in urology 3. Butterworths, London 1970, 231-263
- (72) Mostofi, F.K.: Grading of prostatic carcinoma. Cancer Chemother. Rep. 59, 111-117 (1975)
- (73) Muir, E.G.: Carcinoma of the prostate. Lancet 1, 667-672 (1934)
- (74) Murphy, G.P., Saroff, J., Joiner, J., Gaeta, J.: Prostatic carcinoma treated at Categorical Center, 1960-1969. New York State J. Med. 75/10, 1663-1669 (1975)
- (75) Nagel, R.: Der heutige Stand der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 64, 1529-1536 (1975)

- (76) Nesbit, R.M., Baum, W.C.: Endocrine control of prostatic carcinoma. JAMA 143, 1317-1320 (1950)

- (77) Parry, W.L., Dawson, C.B.: Surgery for malignant disease of the prostate. In Glenn, J.F., Boyce, W.H. (Ed.): Urologic surgery. Harper & Row, New York 1969, 342-397

- (78) Pool, T.L., Thompson, G.J.: Conservative treatment of carcinoma of the prostate. JAMA 160, 833-837 (1956)

- (79) Prout, G.R.: Diagnosis and staging of prostatic carcinoma. Cancer 32, 1096-1103 (1973)

- (80) Puntenney, R.E.H., Lamson, B.G.: Cancer of the prostate gland: A clinical and pathological evaluation of patients treated by radical prostatectomy. J. Urol. 85, 649-658 (1961)

- (81) Regato del, J.A.: Cancer of the prostate. JAMA 235, 1727-1730 (1976)

- (82) Resnick, M.I.: How to find and stage prostatic carcinoma. Modern Med. October 15, 1976, 48-53

- (83) Rous, S.N., Mallouh, C.: Prostatic carcinoma: The relationship between histologic grade and incidence of early metastases. J. Urol. 108, 905-907 (1972)

- (84) Schoonees, R., Palma, L.D., Gaeta, J.F., Moore, R.H.,
Murphy, G.P.: Prostatic carcinoma treated at
Categorical Center. New York State J. Med. 72,
1021-1027 (1972)
- (85) Schroeder, F.H., Belt, E.: Carcinoma of the prostate: A study
of 213 patients with stage C tumors treated by
total perineal prostatectomy. J. Urol. 114,
257-260 (1975)
- (86) Scott, R., Mutchnik, D.L., Laskowski, T.Z., Schmalhorst, W.R.:
Carcinoma of the prostate in elderly men:
Incidence, growth characteristics and clinical
significance. J. Urol. 101, 602-607 (1969)
- (87) Scott, W.W., Boyd, H.L.: Combined hormone control therapy and
radical prostatectomy in the treatment of selected
cases of advanced carcinoma of the prostate:
A retrospective study based upon 25 years of
experience. J. Urol. 101, 86-92 (1969)
- (88) Shelley, H.S., Auerbach, S.H., Classen, K.L., Marks, C.H.,
Wiederanders, R.E.: Carcinoma of the prostate.
A new system of classification. Arch. Surg. 77,
751-756 (1958)
- (89) Silber, I., McGavran, M.H.: Adenocarcinoma of the prostate in
men less than 56 years old: A study of 65 cases.
J. Urol. 105, 283-285 (1971)

- (90) Starklint, H.: Underøgelser over latent og manifest
prostatacancer. Munksgaard, København 1950
- (91) Strahan, R.W.: Carcinoma of the prostate: Incidence, origin,
pathology. J. Urol. 89, 875-880 (1963)
- (92) Thompson, G.J.: Transurethral resection of malignant lesions
of the prostate gland. JAMA 120, 1105-1109
(1942)
- (93) Turner, R.D., Belt, E.: A study of 229 consecutive cases of
total perineal prostatectomy for cancer of
the prostate. J. Urol. 77, 62-77 (1957)
- (94) UICC: TNM. General rules. 2nd edn., Geneva 1974
- (95) Utz, D.C., Farrow, G.M.: Pathologic differentiation and
prognosis of prostatic carcinoma. JAMA 209,
1701-1703 (1969)
- (96) The Veterans Administration Cooperative Urological Research
Group: Factors in the prognosis of carcinoma
of the prostate: A cooperative study.
J. Urol. 100, 59-65 (1968)
- (97) Vickery, A.L., Kerr, W.S.: Carcinoma of the prostate treated
by radical prostatectomy. Cancer 16,
1598-1608 (1963)

- (98) Whitmore, W.F.: Hormone therapy in prostatic cancer.
Am. J. Med. 21, 697-713 (1956)
- (99) Wiederanders, R.E., Stuber, R.V., Mota, C., O'Connell, D.,
Haslam, G.J.: Prognostic value of grading
prostatic carcinoma. J. Urol. 89, 881-888 (1963)
- (100) Young, H.H., Davis, D.M.: Young's practice of urology.
W.B. Saunders & Co., Philadelphia 1926
- (101) Ziesche, H.W.: Die prognostische Bedeutung operativer und konservativer Maßnahmen beim Prostatacarcinom.
Der Urologe 2, 81-84 (1966)

Herrn Prof. Dr. med. A. Sigel,

Direktor der Urologischen Universitätsklinik Erlangen,
danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes.

Herrn Prof. Dr. med. P. Hermanek

möchte ich für die Überlassung des Themas und die stets
vorzügliche und geduldige Unterstützung bei der Bearbeitung
vielmals danken.

Herrn Dr. med. A. Herrlinger

danke ich für die freundliche und hilfsbereite Beratung.

Lebenslauf

Name: Walter Fuchs

geboren: 1.September 1948 in Augsburg

Wohnort: 8670 Hof/Saale, Altstadt 8

Vater: Erhard Fuchs

Beruf: Diakon

Mutter: Hildegard Fuchs, geb. Held

Schulen: Volksschule
Schiller-Gymnasium Hof
Abitur am 23.Juli 1968

Universität: Psychologie (Sommersemester 1970)
Vordiplom in Psychologie am 26.Oktober 1972
Mündlicher Teil der Diplom-Haupt-Prüfung in
Psychologie am 7.Dezember 1977
Medizin (Wintersemester 1972/73)
Ärztliche Vorprüfung am 21.März 1975
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
am 30.März 1976
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
am 31.August 1978
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
am 10.April 1980
Approbation als Arzt am 14.Mai 1980

